



Ministério da Economia
Secretaria Especial de Desburocratização, Gestão e Governo Digital
Secretaria de Gestão

Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Declaração

Declaramos para os fins previstos na Lei nº 8.666, de 1993, conforme documentação registrada no SICAF, que a situação do fornecedor no momento é a seguinte:

Dados do Fornecedor

CNPJ: **12.420.164/0009-04**
Razão Social: **CM HOSPITALAR S.A.**
Nome Fantasia: **MAFRA HOSPITALAR**
Situação do Fornecedor: **Credenciado**

Data de Vencimento do Cadastro: **29/03/2021**

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência: **Consta**
Impedimento de Litar: **Nada Consta**
Ocorrências Impeditivas indiretas: **Consta. Verificar no Relatório de Ocorrências Impeditivas Indiretas.**
Vínculo com "Serviço Público": **Nada Consta**

Níveis cadastrados:

Documento(s) assinalado(s) com ** está(ão) com prazo(s) vencido(s).

Fornecedor possui alguma pendência no Nível de Cadastramento indicado. Verifique mais informações sobre pendências nas funcionalidades de consulta.

I - Credenciamento (Possui Pendência)

II - Habilitação Jurídica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	09/02/2021
FGTS	Validade:	10/10/2020
Trabalhista (http://www.tst.jus.br/certidao)	Validade:	13/03/2021

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	05/10/2020
Receita Municipal (Isento)		

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2021**



Ministério da Economia
Secretaria Especial de Desburocratização, Gestão e Governo Digital
Secretaria de Gestão

Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Declaração

Declaramos para os fins previstos na Lei nº 8.666, de 1993, conforme documentação registrada no SICAF, que a situação do fornecedor no momento é a seguinte:

Dados do Fornecedor

CNPJ: **12.420.164/0009-04**
Razão Social: **CM HOSPITALAR S.A.**
Nome Fantasia: **MAFRA HOSPITALAR**
Situação do Fornecedor: **Credenciado** Data de Vencimento do Cadastro: **28/03/2020**

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência: **Consta**
Impedimento de Litar: **Nada Consta**

Níveis cadastrados:

Documento(s) assinalado(s) com "*" está(ão) com prazo(s) vencido(s).

I - Credenciamento

II - Habilitação Jurídica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	12/08/2020
FGTS	Validade:	13/03/2020
Trabalhista (http://www.tst.jus.br/certidao)	Validade:	15/08/2020

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	15/03/2020
Receita Municipal	(Isento)	

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2020**

Esta declaração é uma simples consulta e não tem efeito legal

FILTROS APlicados:**CPF / CNPJ:** 12.420.164/0009-04**LIMPAR****Data da consulta:** 15/09/2020 10:58:15**Data da última atualização:** 15/09/2020 05:10:15

DETALHAR	CNPJ/CPF DO SANCIONADO	NOME DO SANCIONADO	UF DO SANCIONADO	ÓRGÃO/ENTIDADE SANCIONADORA	TIPO DA SANÇÃO	DATA DE PUBLICAÇÃO DA SANÇÃO	QUANTIDADE
Nenhum registro encontrado							



Governo do Estado de Rondônia

Controladoria Geral do Estado

CERTIDÃO NEGATIVA - CAGEFIMP

A Controladoria Geral do Estado de Rondônia **CERTIFICA** que, revendo o **Cadastro de Fornecedores Impedidos de Licitar e Contratar com a Administração Pública Estadual - CAGEFIMP**, até a presente data, **NÃO CONSTA** restrição contra **SOCIEDADE EMPRESÁRIA EM COMANDITA POR AÇÕES**, inscrita no **CNPJ 12.420.164/0009-04**.

Esta Certidão tem validade de **30 (trinta) dias**.

Emitida em **15/09/2020 às 09:58:46 horas** (Data e Hora de Porto Velho/RO)

Código de Controle: **9663-49EB-4FAB-4770-80AB-F0B1-6F7A-763F**

A validação desta certidão deverá ser confirmada pelo Órgão Interessado na página do Portal da Transparéncia do Estado de Rondônia na Internet, no endereço <http://transparencia.ro.gov.br/Fornecedor/AutenticarCertidao>

Controladoria Geral do Estado de Rondônia

Missão: **Zelar pela boa e regular aplicação dos recursos públicos**

Endereço: Avenida Farquhar, 2986 - Pedrinhas, CEP 76801-466 - Porto Velho/RO

Palácio Rio Madeira, Edifício Rio Jamari - 4º andar

Sistema de Emissão de Certidão Negativa via Internet



Imprevista Administrativa e Inelegibilidade

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (15/09/2020 às 11:00) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Imprevista Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 12.420.164/0009-04.

A condenação por atos de improvidade administrativa não implica automático e necessário reconhecimento da inelegibilidade do condenado.

Para consultas sobre inelegibilidade acesse portal do TSE em <http://divulgacandcontas.tse.jus.br/>

Esta certidão é expedida gratuitamente. Sua autenticidade pode ser por meio do número de controle 5F60.C8E0.6B8C.D400 no seguinte endereço: https://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/autenticar_certidao.php



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO 12.420.164/0009-04 FILIAL	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA 07/12/2016
---	---	--------------------------------

NOME EMPRESARIAL CM HOSPITALAR S.A.

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) MAFRA HOSPITALAR	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 46.18-4-01 - Representantes comerciais e agentes do comércio de medicamentos, cosméticos e produtos de perfumaria 46.37-1-99 - Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente 46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios 46.46-0-02 - Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal 46.49-4-08 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar 46.64-8-00 - Comércio atacadista de máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico-hospitalar; partes e peças 46.93-1-00 - Comércio atacadista de mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários 49.30-2-01 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, municipal. 49.30-2-02 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional 52.11-7-99 - Depósitos de mercadorias para terceiros, exceto armazéns gerais e guarda-móveis 82.11-3-00 - Serviços combinados de escritório e apoio administrativo

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA 205-4 - Sociedade Anônima Fechada

LOGRADOURO ROD DF-290, KM 7	NÚMERO S/N	COMPLEMENTO LOTE 01/04 GALPA002 ARMZ 05/06/07
---------------------------------------	----------------------	---

CEP 72.578-000	BAIRRO/DISTRITO SANTA MARIA	MUNICÍPIO BRASILIA	UF DF
--------------------------	---------------------------------------	------------------------------	-----------------

ENDEREÇO ELETRÔNICO FISCAL@MAFRAHOSPITALAR.COM.BR	TELEFONE (61) 2104-3401/ (16) 3995-9401
---	---

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR) *****
--

SITUAÇÃO CADASTRAL ATIVA	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 07/12/2016
------------------------------------	---

MOTIVO DE SITUAÇÃO CADASTRAL

SITUAÇÃO ESPECIAL *****	DATA DA SITUAÇÃO ESPECIAL *****
----------------------------	------------------------------------

Aprovado pela Instrução Normativa RFB nº 1.863, de 27 de dezembro de 2018.

Emitido no dia **28/01/2020** às **10:41:27** (data e hora de Brasília).

Página: **1/1**

O captcha informado não confere.

CADASTRO FISCAL DO DISTRITO FEDERAL

COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO NO CADASTRO FISCAL DO DISTRITO FEDERAL - DIF

[Imprimir](#)**CF/DF** 07.749.649/002-60**CPF/CNPJ** 12.420.164/0009-04**DataConcessão** 26/12/2016**Denominação social** CM HOSPITALAR S.A.**Título do Estabelecimento - Nome Fantasia** MAFRA HOSPITALAR**Natureza Jurídica/Tipo de Contribuinte** SOCIEDADE ANONIMA**Qualificação do Contribuinte** ISS E ICMS**FAC - Número do Protocolo**

113-15210/88

Regime de Tributação do ISS REGIME NORMAL DE APURACAO**Faixa do ISS** XX**Data de enquadramento no ISS**

01/12/2016

Regime de Tributação do ICMS REGIME NORMAL DE APURACAO**Faixa do ICMS** XX**Data de enquadramento no ICMS**

01/12/2016

Descrição Atividade Econômica do ISS REPRESENTANTES COMERCIAIS E AGENTES DO COMERCIO DE MEDICAMENTOS, COSMETICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA**Código da Atividade - ISS** G4618-4/01-00**Data de Início de Atividade - ISS** 01/12/2016**Descrição da Atividade Econômica do ICMS** COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO**Código da Atividade - ICMS** G4644-3/01-00**Data de Início de Atividade - ICMS** 01/12/2016**Endereço** RODOVIA DF 290 KM 7 S/N LT 1/4 GALPAO 2 ARMAZEM 5/6/7**CEP** 72.578-000**Bairro** SANTA MARIA**Cidade** BRASILIA**UF DF****Situação Cadastral** ATIVA**Data** 28/01/2020

Este documento foi emitido no dia 28/01/2020 na Internet pelo portal Agênci@Net
e poderá ser reimpresso no endereço <http://publica.agencianet.fazenda.df.gov.br>.



PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: CM HOSPITALAR S.A.

(MATRIZ E FILIAIS) CNPJ: 12.420.164/0001-57

Certidão nº: 2885524/2020

Expedição: 31/01/2020, às 15:00:29

Validade: 28/07/2020 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que CM HOSPITALAR S.A. (MATRIZ E FILIAIS), inscrito(a) no CNPJ sob o nº 12.420.164/0001-57, 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.

JUCESP
ESTATUTO SOCIAL DA
CM HOSPITALAR S.A.

CNPJ/MF nº 12.420.164/0001-57
NIRE em fase de transformação

Capítulo I – Denominação, Sede, Objeto e Duração

Artigo 1º – A CM Hospitalar S.A. ("Companhia") é uma sociedade por ações de capital fechado, que se rege pelo presente Estatuto Social e pela Lei nº 6.404, de 15 de dezembro de 1976, conforme modificações posteriores ("LSA").

Artigo 2º – A Companhia tem sua sede na cidade de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14072-055.

Parágrafo Único – A Companhia poderá, por deliberação da Diretoria, abrir e encerrar filiais ou outras dependência no país ou no exterior.

Artigo 3º – O objeto social da Companhia comprehende exportar, importar, representar, armazenar, distribuir e expedir medicamentos, inclusive o controle especial, e o comércio atacadista em geral, sem predominância de insumos agropecuários, com atuação principalmente no comércio atacadista de produtos para saúde; o comércio atacadista de máquinas, aparelhos e equipamentos odonto-médico-hospitalares e laboratoriais; comércio atacadista de saneantes, compreendendo o comércio atacadista de higiene e limpeza e conservação domiciliar, com ou sem acondicionamento associado; comércio atacadista de dietas e leites nutricionais; comércio atacadista de cosméticos; atividades de armazenamento e depósito, inclusive em câmaras frigoríficas e silos, de todo tipo de produto (sólidos, líquidos e gasosos), por conta de terceiros, exceto com emissão de warrants; atividades de embalar e reembalar produtos para saúde e correlatos; comércio atacadista de fraldas descartáveis e absorventes higiênicos; atuação como fazenda experimental e pesquisa; consultoria em gestão de empresas agropecuárias; assessoria, orientação e assistência na agropecuária; atividades de apoio à pecuária não especificadas anteriormente e estabulação, cuidado e reprodução de animais de terceiros; transporte rodoviário municipal, intermunicipal e interestadual das mercadorias referidas nas demais atividades da matriz e das filiais; e a prestação de serviços combinados de escritório e apoio administrativo, bem como central de negócios.

Parágrafo Único – O exercício, pela matriz e por suas filiais, das atividades acima indicadas e que constituem o objeto social da sociedade será realizado mediante transporte próprio ou terceirizado, sendo que este transporte rodoviário de cargas poderá ser realizado no âmbito municipal, intermunicipal e interestadual.

Artigo 4º – O prazo de duração da Companhia é indeterminado.

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1146 - Centro dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58010-001 | www.cartorioazevedobastos.net.br | Tel.: (031) 3244-5444 | Fax: (031) 3244-5434

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-1; Data: 07/06/2018 14:47:37

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

JUDESP

Capítulo II - Capital Social

Artigo 5º - O capital social da Companhia, totalmente subscrito e integralizado em moeda corrente nacional, é de R\$ 97.650.000,00 (noventa e sete milhões seiscentos e cinquenta reais), dividido em 97.650.000 (noventa e sete milhões seiscentas e cinquenta) ações ordinárias, nominativas e sem valor nominal.

Parágrafo 1º - Cada ação ordinária corresponderá a um voto nas deliberações das Assembleias Gerais.

Parágrafo 2º - As ações são indivisíveis em relação à Companhia. Quando a ação pertencer a mais de uma pessoa, os direitos a ela conferidos serão exercidos pelo representante do condomínio.

Parágrafo 3º - Em caso de aumento de capital social da Companhia, os acionistas terão preferência na subscrição do respectivo aumento, na proporção de suas participações no capital social da Companhia. Caso qualquer dos acionistas não exerça o seu direito de preferência para a subscrição de aumento de capital social no prazo de 30 (trinta) dias contados da data estabelecida na respectiva assembleia para a subscrição, o outro acionista poderá subscrever a totalidade do aumento, consequentemente, diluindo a participação do acionista que não exerceu o seu direito de preferência.

Parágrafo 4º - Mediante a aprovação prévia da Assembleia Geral, a Companhia poderá adquirir suas próprias ações. Essas ações deverão ser mantidas em tesouraria, alienadas ou canceladas, conforme decidido pela Assembleia Geral.

Artigo 6º - A propriedade das ações emitidas pela Companhia presumir-se-á pela inscrição do nome do acionista no livro "Registro de Ações Nominativas". A Companhia somente emitirá certificados de ações mediante requerimento do acionista, devendo ser cobrado deste os respectivos custos.

Capítulo III – Assembleias Gerais

Artigo 7º - A assembleia geral de acionistas ("Assembleia Geral") realizar-se-á na sede da Companhia, ordinariamente, dentro dos 4 (quatro) primeiros meses que se seguirem ao término de cada exercício social e, extraordinariamente, mediante convocação por qualquer acionista ou por qualquer membro da Diretoria. Em qualquer caso, a convocação deverá ser realizada mediante notificação por escrito com, pelo menos, 8 (oito) dias de antecedência, no mínimo, contado o prazo da publicação do primeiro anúncio, e não se realizando a Assembleia Geral, deverá ser publicado novo anúncio, da segunda convocação, com antecedência mínima de 5 (cinco) dias.

Parágrafo 1º - Dispensar-se-ão as formalidades de convocação previstas no *caput* deste Artigo sempre que todos os acionistas comparecerem ou se declararem, por escrito, cientes do local, data, hora e ordem do dia da respectiva Assembleia Geral.

Parágrafo 2º - Observados os quóruns mínimos para deliberações específicas estabelecidos neste instrumento ou na legislação aplicável, a Assembleia Geral instalar-se-á com a presença, em primeira convocação, de titulares de ações que representem, no mínimo, a maioria das ações ordinárias e, em segunda convocação, com qualquer número, mediante notificação por escrito na forma especificada no Parágrafo 4º deste Artigo com, pelo menos, 5 (cinco) dias de antecedência.



ESTATUTO SOCIAL

Parágrafo 3º – Observados os prazos mínimos para deliberações específicas estabelecidos neste instrumento ou na legislação aplicável, as deliberações dos acionistas deverão ser aprovadas por maioria absoluta de votos, não se computando os votos em branco.

Parágrafo 4º – Qualquer convocação para Assembleia Geral deverá sempre ser encaminhada aos acionistas ou seus representantes legais por meio de carta registrada, com aviso de recebimento, fax ou telegrama ou correio eletrônico (nesses casos, mediante confirmação de recebimento da transmissão), especificando o dia, hora e local da reunião, bem como a ordem do dia.

Parágrafo 5º – As Assembleias Gerais serão presididas por um Diretor escolhido por maioria absoluta de votos, não se computando os votos em branco. Ao presidente da Assembleia Geral caberá a escolha do secretário.

Artigo 8º – Sem prejuízo de outras matérias previstas neste Estatuto Social e na legislação aplicável, as seguintes matérias são de competência exclusiva da Assembleia Geral e dependem de aprovação de acionistas representantes de pelo menos a metade do capital social total e votante:

- (i) a reforma do presente Estatuto Social;
- (ii) a incorporação, fusão, cisão, liquidação ou dissolução da Companhia, ou a cessação do estado de liquidação;
- (iii) redução de capital, resgate ou recompra de ações;
- (iv) transformação do tipo societário da Companhia;
- (v) autorização aos administradores da Companhia para requerer falência, recuperação judicial, extrajudicial ou procedimento similar da Companhia;
- (vi) emissão de novas ações pela Companhia e suas controladas;
- (vii) adoção de qualquer novo plano de incentivo de longo prazo ou alteração nos planos de incentivo de longo prazo então vigente;
- (viii) alteração dos termos, condições, características ou vantagens das ações, ou criação de quaisquer outras ações distintas das ações existentes;
- (ix) redução do dividendo mínimo obrigatório ou distribuição de dividendos em montante diverso do previsto neste Estatuto, bem como retenção de lucro da Companhia;
- (x) realização de qualquer oferta pública de ações da Companhia;
- (xi) a nomeação e destituição dos Diretores;
- (xii) a fixação da remuneração dos administradores;
- (xiii) a nomeação e destituição dos liquidantes e o julgamento das suas contas; e
- (xiv) a distribuição de lucros e pagamento de juros sobre capital próprio.

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS – Código CNU 06 872-0
Presidente Edmundo Pires, 116 - Barra Funda - São Paulo - São Paulo - CEP 06313-001 - Tel.: (11) 3143-3434 - Fax: (11) 3143-3434
Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-3; Data: 07/06/2018 14:47:37

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

2018/07
21.12.18
Capítulo IV – Administração

Seção I – Disposições Gerais

Artigo 9º – A Companhia será administrada por uma diretoria ("Diretoria").

Artigo 10 – Os membros eleitos para a Diretoria serão empossados em seus cargos mediante assinatura de termo de posse no respectivo livro e permanecerão no exercício de suas funções até a efetiva posse de seus sucessores.

Seção II – Diretoria

Artigo 11 – A Diretoria será composta por, no mínimo, 2 (dois) e, no máximo, 5 (cinco) diretores, sendo um deles Diretor Presidente e os demais diretores sem designação específica, acionistas ou não, residentes no país, eleitos e destituíveis a qualquer tempo por deliberação da Assembleia Geral, denominados conjuntamente "Diretores".

Artigo 12 – Compete à Diretoria a administração dos negócios sociais em geral e a prática, para tanto, de todos os atos necessários e convenientes, ressalvados aqueles para os quais seja, por lei ou pelo presente Estatuto Social, atribuída a competência à Assembleia Geral. Os Diretores exercerão as funções atribuídas a cada um deles pela Assembleia Geral, sujeito às seguintes funções:

Parágrafo 1º – O Diretor Presidente será responsável pela gestão e administração cotidianas dos negócios da Companhia, especialmente: (i) fazer com que este Estatuto e as deliberações da Assembleia Geral sejam cumpridas, (ii) apresentar anualmente à Assembleia Geral, para análise e, se a Assembleia Geral determinar que é conveniente, para aprovação, o Relatório da Administração e as contas dos Diretores, juntamente com o parecer dos auditores independentes, bem como da proposta de destinação dos lucros do exercício fiscal anterior, (iii) elaborar e sugerir à Assembleia Geral, o orçamento anual e plurianual, planos estratégicos, projetos de expansão e programas de investimento, e (iv) realizar e coordenar as atividades dos Diretores no âmbito das atribuições e realizar responsabilidades definidas para os Diretores pelo presente Estatuto, bem como convocar e presidir as reuniões da Diretoria, quando necessário.

Parágrafo 2º – Os diretores sem designação específica serão responsáveis por auxiliar o Diretor Presidente no desempenho de suas atribuições.

Artigo 13 – O mandato da Diretoria é unificado e de 3 (três) anos, permitida a reeleição por igual período.

Parágrafo 1º – Em caso de vaga de um dos cargos da Diretoria, será convocada imediatamente a Assembleia Geral para eleger o substituto, que completará o mandato do membro substituído. O respectivo substituto deverá ser escolhido no prazo máximo de 30 (trinta) dias da ocorrência da vaga. No caso de ausência ou impedimento temporário de qualquer Diretor, as suas atribuições serão exercidas pelo outro Diretor.

Parágrafo 2º – No caso de um Diretor exercer as atribuições de outro Diretor temporariamente impedido, nos termos do Parágrafo 1º acima, o substituto deverá, em reunião da Diretoria, votar por si e pelo substituído.

Parágrafo 3º – Quando da conclusão do mandato, os Diretores permanecerão em seus cargos até que novos Diretores sejam eleitos e tomem posse, a menos que esse diretor

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELOJONATO DE NOTAS – Código CNJ 06.870-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1140 - Bairro São Mateus - João Pessoa/PB - CEP 58020-000 | www.ccartorioazevodobastos.mtj.jus.br | Tel.: (83) 3344-5434 | Fax: (83) 3344-5434

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-4; Data: 07/06/2018 14:47:37

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

ARTIGOS

renuncie, ou seja, destituído pela Assembleia Geral (por maioria de votos e com ou sem justa causa).

Artigo 14 – Os Diretores serão investidos de todos os poderes para representação da Companhia e para a prática de todos os atos necessários para assegurar o pleno desempenho de suas funções, devendo tais poderes serem exercidos de forma a propiciar a consecução do objeto social, observadas as disposições fixadas pela Assembleia Geral, assim como as prescrições legais e estatutárias.

Parágrafo 1º – A representação ativa e passiva da Companhia será exercida (i) pelo Diretor Presidente isoladamente; (ii) por quaisquer 2 (dois) diretores sem designação específica em conjunto; ou (iii) por 1 (um) diretor sem designação específica em conjunto com 1 (um) procurador.

Parágrafo 2º – A Companhia será representada isoladamente por qualquer dos membros da Diretoria nos casos de recebimento de citações ou notificações judiciais, na prestação de depoimento pessoal, e perante repartições públicas ou autoridades federais, municipais e estaduais.

Parágrafo 3º – As procurações outorgadas em nome da Companhia serão sempre assinadas (i) pelo Diretor Presidente; ou (ii) por 2 (dois) Diretores agindo em conjunto, devendo especificar os poderes conferidos e, com exceção daquelas para fins judiciais, arbitragens e/ou para defesa da Companhia em processos e procedimentos administrativos em geral, deverão ter prazos de vigência determinados, não superiores a 1 (um) ano.

Artigo 15 – A remuneração dos Diretores será estabelecida em Assembleia Geral e será tomada à conta de despesas gerais da Companhia.

Artigo 16 – A Diretoria reunir-se-á sempre que necessário, podendo ser convocada por um dos Diretores, a qualquer tempo, mediante correspondência enviada eletronicamente ou por carta com aviso de recebimento aos endereços informados por ocasião da investidura, com uma antecedência mínima de 5 (cinco) dias.

Parágrafo 1º – As deliberações da Diretoria constarão de atas lavradas no "Livro de Atas das Reuniões da Diretoria" e serão tomadas mediante o voto favorável da maioria dos Diretores presentes, cabendo ao Diretor Presidente eventual voto de empate.

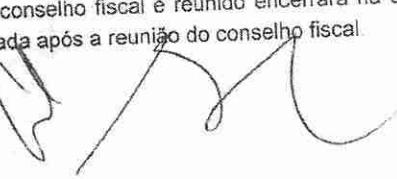
Capítulo V – Conselho Fiscal

Artigo 17 – A Companhia terá um conselho fiscal não permanente, que deverá funcionar somente no exercício fiscal em que for instalado pelos acionistas, nos termos do artigo 161 e seguintes da LSA, e será composto por 3 (três) membros efetivos e 3 (três) membros suplentes.

Parágrafo 1º – O conselho fiscal será convocado por solicitação dos acionistas, em Assembleia Geral, em conformidade com a legislação aplicável.

Parágrafo 2º – A Assembleia Geral que aprovar a convocação do conselho fiscal deve eleger seus membros e fixar a sua remuneração.

Parágrafo 3º – O período para o qual o conselho fiscal é reunido encerrará na data da primeira Assembleia Geral ordinária realizada após a reunião do conselho fiscal.



CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELLIONATO DE NOTAS – Código CNJ 06.870-0
Av Presidente Epitácio Pessoa, 1165 - Bairro Dos Estados - Juiz de Fora (MG) - CEP 36010-300 - Tel.: (32) 3344-5444 - Fax: (32) 3344-5414
Autenticação Digital
Cód. Autenticação: 75240706181440040537-5; Data: 07/06/2018 14:47:37
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpj.jus.br>

JUDEOS

Parágrafo 4º – O conselho fiscal somente poderá deliberar com a presença da maioria absoluta de seus membros e as deliberações serão tomadas pela maioria dos presentes; das reuniões lavrar-se-ão atas em livro próprio.

Capítulo VI – Acordo de Acionistas

Artigo 18 – A Companhia se obriga a observar os termos e condições de todo e qualquer acordo de acionistas regulando, dentre outras matérias, compra e venda de ações, preferência para adquiri-las, exercício do direito a voto ou poder de controle da Companhia que eventualmente venham a ser celebrados por seus acionistas e arquivados em sua sede, nos termos do artigo 118 da LSA.

Artigo 19 – Em caso de conflito entre o presente Estatuto Social e eventual acordo de acionistas, deverá ser convocada e instalada uma Assembleia Geral com o objetivo de alterar o presente Estatuto Social e eliminar tal conflito.

Capítulo VII – Exercício Social, do Balanço e dos Lucros

Artigo 20 – O exercício social da Companhia terá início em 1º de Janeiro e terminará em 31 de dezembro de cada ano. Ao fim de cada exercício, serão elaboradas as demonstrações financeiras, observadas as disposições legais vigentes.

Artigo 21 – Ao fim de cada exercício, ou em períodos intermediários a serem determinados pela Diretoria, será levantado um balanço geral, observadas as disposições legais vigentes. Os lucros líquidos apurados em cada exercício, após as deduções legais, terão destinação que for determinada pela Assembleia Geral, ouvido o conselho fiscal, se em funcionamento.

Parágrafo 1º – O lucro líquido do exercício, obtido após a dedução de que trata o caput deste Artigo, terá a seguinte destinação: (i) 5% (cinco por cento) para a constituição da reserva legal, que não excederá 20% (vinte por cento) do capital social; a reserva legal poderá deixar de ser constituída no exercício em que seu saldo, acrescido do montante de reservas de capital de que trata o art. 182, § 1º, da LSA, exceder 30% (trinta por cento) do capital social; (ii) 25% (vinte e cinco por cento) para distribuição aos acionistas como dividendo obrigatório, nos termos do artigo 202 da LSA; e (iii) o saldo ficará à disposição da Assembleia Geral.

Parágrafo 2º – A critério dos acionistas representando a maioria absoluta do capital social, a Companhia poderá levantar balanços intermediários e/ou intercalares para fins contábeis ou para distribuição de lucros ou dividendos intermediários.

Parágrafo 3º – Por deliberação da Assembleia Geral, a Companhia poderá declarar dividendos à conta do lucro acumulado ou de reservas de lucros existentes no último balanço.

Parágrafo 4º – Os dividendos intermediários constituirão antecipação do dividendo obrigatório mencionado no caput deste Artigo.



Capítulo VIII

Capítulo VIII - Liquidação e Dissolução da Companhia

Artigo 22 – A Companhia será dissolvida e liquidada nas hipóteses e de acordo com as disposições estabelecidas na legislação aplicável.

Parágrafo Único – O liquidante será nomeado e destituído a qualquer tempo em Assembleia Geral, por acionistas representantes da maioria do capital social da Companhia.

Capítulo IX – Disposições Gerais

Artigo 23 – Todas as questões ou conflitos oriundos deste Estatuto Social serão resolvidas no foro da Comarca de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, com exclusão de qualquer outro, por mais privilegiado que seja ou venha a ser.

Artigo 24 – Os termos definidos usados neste Estatuto e não definidos neste instrumento terão o mesmo significado a eles atribuídos no Acordo de Acionistas.

* * * * *

Visto do Advogado:

Pedro Gomes Miranda e Moreira
OAB/SP 275.216

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELOINATO DE NOTAS - Código CNJ 06.370-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 116 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58033-000 | www.azevedorj.com.br | Tel.: (83) 3244-5404 | Fax: (83) 3244-5434

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-7; Data: 07/06/2018 14:47:37

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



DECLARAÇÃO

Eu, GILVAN GOULART TERRA, portador da Cédula de Identidade nº 25.835.049-0, inscrito no Cadastro de Pessoas Físicas - CPF sob nº 269.841.198-80, na qualidade de titular, sócio ou responsável legal da empresa CM HOSPITALAR S.A., **DECLARO** estar ciente que o **ESTABELECIMENTO** situado no(a) Avenida Luiz Maggioni, 2.727, Distrito Empresarial Prefeito Luiz Roberto Jábali, São Paulo, Ribeirão Preto, CEP 14072-055, **NÃO PODERÁ EXERCER** suas atividades sem que obtenha o parecer municipal sobre a viabilidade de sua instalação e funcionamento no local indicado, conforme diretrizes estabelecidas na legislação de uso e ocupação do solo, posturas municipais e restrições das áreas de proteção ambiental, nos termos do art. 24, §2º do Decreto Estadual nº 55.660/2010 e sem que tenha um **CERTIFICADO DE LICENCIAMENTO INTEGRADO VÁLIDO**, obtido pelo sistema Via Rápida Empresa - Módulo de Licenciamento Estadual.

Declaro ainda estar ciente que qualquer alteração no endereço do estabelecimento, em sua atividade ou grupo de atividades, ou em qualquer outra das condições determinantes à expedição do Certificado de Licenciamento Integrado, implica na perda de sua validade, assumindo, desde o momento da alteração, a obrigação de renová-lo.

Por fim, declaro estar ciente que a emissão do Certificado de Licenciamento Integrado poderá ser solicitada por representante legal devidamente habilitado, presencialmente e no ato da retirada das certidões relativas ao registro empresarial na Prefeitura, ou pelo titular, sócio, ou contabilista vinculado no Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica (CNPJ) diretamente no site da Jucesp, através do módulo de licenciamento, mediante uso da respectiva certificação digital.

10
SUBSTITUTO

GILVAN GOULART TERRA

RG: 25.835.049-0

CM HOSPITALAR S.A.

JUCESSP



JUCESP PROTOCOLO
2.223.932/15-0

21.10.15
CM HOSPITALAR LTDA.



CNPJ/MF nº 12.420.164/0001-57
NIRE 35.225.513.667

19ª Alteração do Contrato Social, Transformação do Tipo Jurídico de Sociedade Limitada para Sociedade por Ações e Alteração da Denominação para CM HOSPITALAR S.A.

Pelo presente instrumento particular, e na melhor forma de direito, as partes abaixo assinadas:

- (1) CAMT EMPREENDIMENTOS E PARTICIPAÇÕES LTDA., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob número 12.225.376/0001-83, com sede na Rua João Arcadepani Filho, número 250, sala 06, Bairro Nova Ribeirânia, CEP 14.096-720, município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, com seu ato constitutivo arquivado na Junta Comercial do Estado de São Paulo ("JUCESP") sob nº 35224496777, na data de 06 de julho de 2010, neste ato representada por seu administrador GILVAN GOULART TERRA, brasileiro, separado judicialmente, empresário, nascido em 02.03.1977, residente e domiciliado na Rua Dr. Mario de Assis Moura, nº 430, apto 22, Nova Aliança, CEP 14.026-578, no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, portador da Cédula de Identidade RG nº 25.835.049-0 SSP/SP e inscrito no CPF/MF sob o nº 269.841.198-80, natural de Piumhi/MG; e
- (2) CARLOS ALBERTO MAFRA TERRA, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, empresário, nascido em 13.01.1965, residente e domiciliado na Rua Arlindo Rivoiro, nº 160, Bairro Recreio das Acácias, CEP 14.098-550, no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, portador da Cédula de Identidade RG nº 14.211.084-6 SSP/SP e inscrito no CPF/MF sob o nº 055.818.678-52, natural de Ribeirão Preto/SP;

na qualidade de sócios ("Sócios") representando a totalidade do capital social de CM HOSPITALAR LTDA., sociedade limitada, com sede no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 12.420.164/0001-57, com seu ato constitutivo anteriormente arquivado na Junta Comercial do Estado de Goiás sob o nº 52202830139, na data de 16 de agosto de 2010, e atualmente registrada na JUCESP sob o nº 3522551366-7, na sessão de 16 de junho de 2011, e posteriores alterações ("Sociedade"), resolvem, de mútuo e comum acordo, alterar o Contrato Social nos seguintes termos e condições:

1 Transformação do Tipo Jurídico de Sociedade Limitada para Sociedade por Ações e Alteração da Denominação Social

- 1.1 Resolvem os Sócios, por unanimidade, transformar o tipo jurídico da Sociedade de sociedade empresária limitada para sociedade por ações, mantendo-se inalterados o quadro de sócios, o patrimônio e o capital social, sendo sua denominação alterada para CM Hospitalar S.A. ("Companhia"), a ser regida por seu estatuto social, pela Lei nº 6.404, de 15 de dezembro de 1976, conforme alterada ("LSA"), bem como pelas demais disposições legais aplicáveis às sociedades por ações.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELOONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Av. Presidente Estácio Pinha, 1140 - Bairro Ouro Branco - Juiz de Fora - MG - CEP 36020-000 - Tel.: (31) 344-5434 - Fax: (31) 344-5434
www.crcjf.mt.gov.br

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-9; Data: 07/06/2018 14:47:37

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

PROJETO DE RESOLUÇÃO

- 1.2 Estabelecem os Sócios, na qualidade de acionistas da Companhia ("Acionistas"), que a Companhia continuará a operar dentro do mesmo exercício social, atendidas as exigências fiscais e contábeis.
- 1.3 Como consequência da transformação em sociedade por ações, o capital social, totalmente subscrito e integralizado em moeda corrente nacional, no valor de R\$97.650.000,00 (noventa e sete milhões seiscentos e cinquenta reais), passa a ser representado por 97.650.000 (noventa e sete milhões, seiscentas e cinquenta) ações ordinárias, nominativas e sem valor nominal, mantidas as respectivas participações dos Sócios no capital social da Companhia, da seguinte forma:

Acionistas	Número de Ações Ordinárias	Valor (R\$)	Percentual (%)
CAMT Empreendimentos e Participações Ltda.	97.620.000	97.620.000,00	99,96
Carlos Alberto Mafra Terra	30.000	30.000,00	0,04
Total	97.650.000	97.650.000,00	100

2 Alteração na Administração da Companhia

- 2.1 Os Acionistas decidem que a Companhia será administrada por uma diretoria, composta por pelo menos 2 (dois) membros, acionistas ou não, residentes no país, sendo 1 (um) membro designado Diretor Presidente e os demais membros, diretores sem designação específica, todos eleitos e destituíveis a qualquer tempo por deliberação da assembleia geral, com mandato unificado de 3 (três) anos, sendo permitida a reeleição.
- 2.2 Ato contínuo, os Acionistas elegem, por unanimidade, já em conformidade com as novas normas estatutárias, os seguintes membros para compor a diretoria, com um mandato unificado de 3 (três) anos contados a partir da presente data, sendo permitida a reeleição:
- (i) Carlos Alberto Mafra Terra, brasileiro, casado sob regime de comunhão parcial de bens, empresário, portador da cédula de identidade RG nº 14.211.034-6 SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 055.818.678-52, residente e domiciliado no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Rua Arlindo Rivoiro, nº 160, Bairro Recreio das Acácias, CEP 14.098-550, na qualidade de Diretor Presidente; e
- (ii) Gilvan Goulart Terra, brasileiro, separado judicialmente, empresário, portador da cédula de identidade RG nº 25.835.049-0 SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 269.841.198-80, residente e domiciliado no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Rua Dr. Mário de Assis Moura, nº 430, apto 22, Nova Aliança, CEP 14.026-578, na qualidade de Diretor sem designação específica.
- 2.3 Os membros da diretoria ora eleitos serão investidos em seus cargos mediante assinatura dos respectivos termos de posse a serem lavrados em livro próprio e mediante entrega de declaração de desimpedimento, de acordo com os artigos 146 e 147 da LSA. Cópias dos termos assinados pelos membros da diretoria integram o presente ato como Anexo I.
- 2.4 Outrossim, os Acionistas aprovam a fixação da remuneração global dos administradores da Companhia, para o exercício social de 2015, em até R\$10.000,00 (dez mil reais), estendendo-se até a próxima assembleia geral ordinária da Companhia, na qual será fixada a remuneração para o exercício social subsequente.

Assinatura

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELOONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1165 - Bairro Das Esmeraldas - Juiz de Fora - MG - CEP 36010-000 - Tel.: (31) 3544-5404 - Fax: (31) 3544-6164
Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-10; Data: 07/06/2018 14:47:37

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

ACORDO

- 2.5 Em seguida, os Acionistas prestaram esclarecimentos no sentido de que não foi solicitada a instalação do Conselho Fiscal da Companhia para o presente exercício social.

3 Aprovação do Estatuto Social da Companhia

- 3.1 Por fim, em decorrência das deliberações acima, os Acionistas resolvem aprovar o estatuto social da Companhia nos termos do Anexo II do presente instrumento.

E, por estarem justos e contratados, os Sócios assinam o presente instrumento, em 3 (três) vias, de igual teor e forma, na presença das 2 (duas) testemunhas abaixo assinadas.

Ribeirão Preto, 7 de dezembro de 2015.

(Página de assinaturas a seguir)

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Av Presidente Epitácio Pessoa, 145 - Centro Dos Estados - São Paulo/SP - CEP 08030-001 | www.servicosnotariais.tjpb.jus.br | Tel.: (11) 334-3484 - Fax: (11) 334-8484

Autenticação Digital

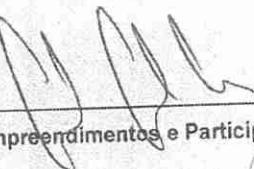
Cód. Autenticação: 75240706181440040537-11; Data: 07/06/2018 14:47:37

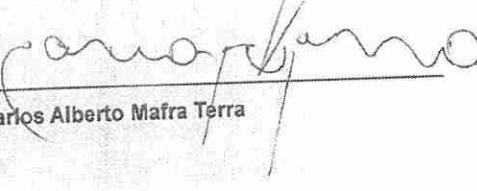
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

JUCESSP

(Página de assinaturas da 19ª Alteração do Contrato Social, Transformação do Tipo Jurídico de Sociedade Limitada para Sociedade por Ações e Alteração da Denominação para CM Hospitalar S.A.)

Sócios:


CAMT Empreendimentos e Participações Ltda.
p. Gilvan Goulart Terra


Carlos Alberto Mafra Terra

Visto do Advogado:


Pedro Gomes Miranda e Moreira
OAB/SP 275.216



Testemunhas:

1 
Nome: Cinanda Galadone de Ribeiro
RG: 48.331-325-4 551/15

2 
Nome: Renata Molinho
RG: 25510247-6 ESP/SP
174916348-19



CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELOIGNATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Av Presidente Epitácio Pessoa, 1148 - Bairro Do Estado - Juiz de Pessoas - CEP 58010-000 - Tel.: (031) 3244-2484 - Fax: (031) 3244-3434
Autenticação Digital

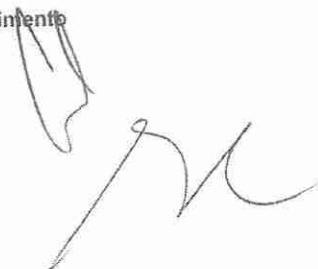
Cód. Autenticação: 75240706181440040537-12; Data: 07/06/2018 14:47:37



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

300689
21 Anexo I 15

Termo de Posse e Declaração de Desimpedimento



CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06 870-0
Av. Presidente Eurípides Pecanha, 1145 - Bairro São Mateus - Juiz de Pessoas/PB - CEP 58010-000 | Tel: (83) 3244-5454 | Fax: (83) 3244-5454

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-13; Data: 07/06/2018 14:47:37



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

JUCESSP

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 7 de dezembro de 2015, toma posse na sede social da CM Hospitalar S.A., localizada no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr. **Carlos Alberto Mafra Terra**, brasileiro, casado sob regime de comunhão parcial de bens, empresário, portador da cédula de identidade RG nº 14.211.034-6 SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 055.818.678-52, residente e domiciliado no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Rua Arlindo Rivoiro, nº 160, Bairro Recreio das Acácias, CEP 14.098-550, do cargo de Diretor Presidente, conforme 19ª Alteração do Contrato Social e Transformação do Tipo Jurídico de Sociedade Limitada para Sociedade por Ações realizada nesta data.

O Diretor Presidente ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenadô a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto, 7 de dezembro de 2015.


Carlos Alberto Mafra Terra
Diretor Presidente

CARTÓRIO AZEVÊDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELOJATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1141 - Centro Dos Estados - São Paulo - CEP 01212-300 | www.cartorioazevedo.com.br | Tel.: (11) 3344-5488 | Fax: (11) 3344-5454

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-14; Data: 07/06/2018 14:47:37



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

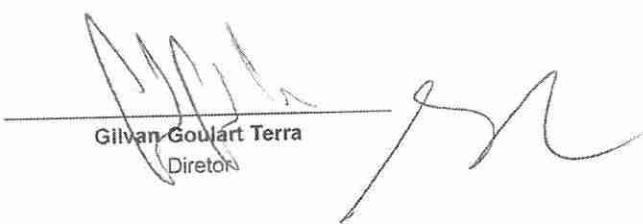
JUÍZ DE FÉ
TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 7 de dezembro de 2015, toma posse na sede social da CM Hospitalar S.A., localizada no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr. **Gilvan Goulart Terra**, brasileiro, separado judicialmente, empresário, portador da cédula de identidade RG nº 25.835.049-0 SSP/SP, inscrito no CPF/MF sob o nº 269.841.198-80, residente e domiciliado no município de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, na Rua Dr. Mario de Assis Moura, nº 430, apto 22, Nova Aliança, CEP 14.026-578, do cargo de Diretor sem designação específica, conforme 19ª Alteração do Contrato Social e Transformação do Tipo Jurídico de Sociedade Limitada para Sociedade por Ações realizada nesta data.

O Diretor ora empossada declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto, 7 de dezembro de 2015.


Gilvan Goulart Terra
Diretor

CARTÓRIO AZEVÊDO BASTOS - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNU 06.870-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - Jd. Presidente - CEP 14020-000 | www.azevedobastos.edu.br - Tel.: (11) 3344-5484 | Fax: (11) 3344-3434

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-15; Data: 07/06/2018 14:47:37



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

JUDESP
21 12 15

Anexo II

Estatuto Social da CM Hospitalar S.A.



CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06 870-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 116 - Centro São Gonçalo - Rio de Janeiro - RJ - CEP 24210-000 - www.cartorioazevedobastos.rj.gov.br - Tel: (21) 234-3484 - Fax: (21) 234-3484

Autenticação Digital

Cód. Autenticação: 75240706181440040537-16; Data: 07/06/2018 14:47:37



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

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 ESTADO DA PARAÍBA
 CARTÓRIO AZEVÉDO 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 N° 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notariais 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.tjpj.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **08/06/2018 09:35:22 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1002715

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **07/06/2019 14:47:38 (hora local)**.

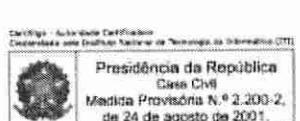
¹**Código de Autenticação Digital:** 75240706181440040537-1 a 75240706181440040537-16

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

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bc7a104c48758ac0bc57843a3e10970a457a48951be8daed555b5057b3b91e8c558ec998e5f04921d22afdd677
 59db6e439c43005a30f57695a4814e4aca3460f





CM HOSPITALAR S.A.

CNPJ/MF nº 12.420.164/0001-57



ATA DE REUNIÃO DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
REALIZADA EM 09 DE DEZEMBRO DE 2019

- 1 **Data, hora e local:** No dia 09 de dezembro de 2019, às 10h00, na sede da CM Hospitalar S.A., localizada no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14072-055 ("Companhia").
- 2 **Presenças:** Presentes a totalidade dos membros do Conselho de Administração da Companhia.
- 3 **Convocação:** Dispensadas as formalidades de convocação, nos termos do artigo 12, parágrafo único, do Estatuto Social, pois presente a totalidade dos membros do Conselho de Administração da Companhia;
- 4 **Mesa:** Presidente: Carlos Alberto Mafra Terra; e Secretário: Cléber Aparecido Ribeiro.
- 5 **Ordem do dia:** Apreciar e deliberar sobre o seguinte: (i) reeleição no cargo de Diretor Presidente do Sr. Leonardo Almeida Byrra; (ii) reeleição no cargo de Diretor sem designação específica do Sr. Lúcio Flávio Bueno; (iii) reeleição no cargo de Diretor Financeiro do Sr. Guilherme Fonseca Goulart; (iv) reeleição no cargo de Diretor Comercial do Sr. Renan de Almeida Hervelha; e (v) reeleição no cargo de Diretor Diagnóstica, Sr. Thiago Liska.
- 6 **Deliberações:** Após análise e discussão sobre a matéria mencionada, os Conselheiros, por unanimidade, sem ressalvas ou reservas, aprovaram o seguinte:
 - 6.1. Aprovada a reeleição do Sr. **Leonardo Almeida Byrra**, brasileiro, casado, engenheiro, nascido em 23/01/1980, inscrito no RG 20.477.845 SSP/SP, CPF/MF nº 269275368-25, residente e domiciliado na Rua Tuim, 186, apto. 101, Vila Uberabinha, São Paulo, Estado de São Paulo, CEP 04514-100, para o cargo de Diretor Presidente.
 - 6.2. Aprovada a reeleição do Sr. **Lúcio Flávio Bueno**, brasileiro, casado, no regime de comunhão parcial de bens, administrador de empresas, nascido em 11/11/1970, portador do RG sob o nº M-3995579-SSP/MG, e inscrito no CPF/MF nº 855.987.046-68, residente e domiciliado na Rua Dr. Pereira Nunes, 21, apto 1601, Inga, CEP 24.210-430, Niterói, Estado do Rio de Janeiro, para o cargo de Diretor sem designação específica.
 - 6.3. Aprovada a reeleição do Sr. **Guilherme Fonseca Goulart**, brasileiro, união estável, contador, nascido em 08/09/1979, portador do RG sob o nº 29.331.939-X SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 279.285.928-86, residente e domiciliado na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, nº

737, Apartamento nº 102, bairro Vila Mariana, CEP 04014012, para o cargo de Diretor Financeiro.

- 6.4. Aprovada a reeleição do Sr. **Renan de Almeida Hervelha**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, engenheiro, nascido em 22/08/1984, portador do RG sob o nº 43528434 SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 333.637.448-03, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuino Cardoso, nº 454, 4º andar, Conjunto 42, CEP 04544-051, Vila Nova Conceição, para o cargo de Diretor Comercial.
- 6.5. Aprovada a reeleição do Sr. **Thiago Liska**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, farmacêutico, nascido em 30/10/1979, portador do RG sob o nº 3644744 SSP/SC, e inscrito no CPF/MF nº 020.058.649-19, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuino Cardoso, nº 454, 4º andar, Conjunto 42, Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, CEP 04544-051, para o cargo de Diretor Diagnóstica.
- 6.6. Todos os Diretores ora eleitos possuem mandato de 01 (um) ano, conforme parágrafo 3º, do art. 9º, do Estatuto Social, a iniciar-se na presente data, fixados os honorários mensais dentro dos limites dispostos na legislação aplicável e serão investidos em seus cargos mediante assinatura do respectivo termo de posse a ser lavrado em livro próprio e mediante entrega de declaração de desimpedimento, de acordo com os artigos 146 e 147 da LSA. Cópia do Termo de Posse assinado pelos membros da diretoria consta no Anexo I;
- 6.7. Em decorrência da aprovação dos itens 6.1, 6.2 e 6.3 acima, os Diretores eleitos declaram não estarem impedidos por lei especial ou condenados por 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.
- 7 **Encerramento, lavratura e aprovação da Ata:** Nada mais havendo a tratar ou deliberar, o Sr. Presidente deu por encerrados os trabalhos, lavrando-se a presente Ata a que se refere esta Reunião do Conselho de Administração que, após lida e aprovada, achada conforme, foi assinada pelo presidente, secretário e por todos os conselheiros da Sociedade, todos acima qualificados. Foi também autorizada, por unanimidade de votos, a lavratura da presente ata na forma de sumário, conforme o disposto no §1º, do artigo 130, da Lei das S.A. **Assinaturas: Mesa:** Carlos Alberto Mafra Terra (Presidente) e Cleber Aparecido Ribeiro (Secretário) / **Conselheiros Presentes (todos):** Carlos Alberto Mafra Terra, Cleber Aparecido Ribeiro, Carlos Alberto Mafra Terra Júnior, Mario Sergio Ayres Cunha Ribeiro e Thayan Nascimento Hartmann.

Declaramos que a presente é cópia autêntica da Ata de Reunião do Conselho de Administração lavrada em livro próprio.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Carlos Alberto Mafra Terra
Presidente do Conselho e da mesa



3

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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: 75241501201406280113-3; Data: 15/01/2020 14:25:28
Selos Digitais de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ72115-UOBY:
Seu Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ72115-UOBY:
Valor Total do Ato: R\$ 4,56
I. Váller Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpj.jus.br>

Anexo I

Termos de Posse e Declaração de Desimpedimento

4

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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. 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: 75241501201406280113-4; **Data:** 15/01/2020 14:25:28

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ72114-VJWV:
Seu Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ72114-VJWV:
Valor Total do Ato: R\$ 4,56

I. Váller Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular

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

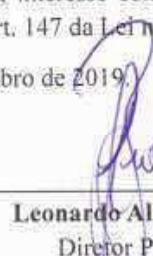
TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial. CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr. **Leonardo Almeida Byrro**, brasileiro, casado, engenheiro, RG 20.477.845 SSP/SP, CPF/MF 269275368-25, residente e domiciliado na Rua Tuim, 186, ap 101, CEP 04514-100. Moema, São Paulo, Estado de São Paulo, do cargo de Diretor Presidente, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor Presidente ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Leonardo Almeida Byrro
Diretor Presidente
CPF: 269.275.368-25

Leonardo Almeida Byrro
Diretor Presidente

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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. 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: 75241501201406280113-5; Data: 15/01/2020 14:25:28

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ72113-RCJA;
Valor Total do Ato: R\$ 4,56

Váber Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr. **Lúcio Flávio Bueno**, brasileiro, casado, no regime de comunhão parcial de bens, administrador de empresas, nascido em 11/11/1970, portador da Cédula de Identidade RG sob o nº M-3995579-SSP/MG, e inscrito no CPF/MF sob o nº 855.987.046-68, residente e domiciliado na Rua Dr. Pereira Nunes, 21, apto 1601, Inga, CEP 24.210-430, na cidade de Niterói, estado do Rio de Janeiro, do cargo de Diretor sem designação específica, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Lúcio Flávio Bueno

Diretor



TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 (“Companhia”), o Sr. **Guilherme Fonseca Goulart**, brasileiro, união estável, contador, nascido em 08/09/79, portador do RG sob o nº 29.331.939-X SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 279.285.928-86, residente e domiciliado na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, nº 737, Apartamento nº 102, bairro Vila Mariana, CEP 04014012, para o cargo de Diretor Financeiro, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Guilherme Fonseca Goulart
Diretor Financeiro

Guilherme Fonseca Goulart
Diretor Financeiro
CPF: 279.285.928-86

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr **Renan de Almeida Hervelha**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, Administrador de Empresas, nascido em 22/08/1984, portador do RG sob o nº 43528434 SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 333.637.448-03, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuino Cardoso, nº 454, 4º andar, Edifício The One - Faria Lima, Conjunto 42, Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, CEP 04544-051, para o cargo de Diretor Comercial, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Renan de Almeida Hervelha
Diretor Comercial
Renan de Almeida Hervelha
Diretor Comercial
CPF: 333.637.448-03

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 (“Companhia”), o Sr. **Thiago Liska**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, farmacêutico, nascido em 30/10/1979, portador do RG sob o nº 3644744 SSP/SC, e inscrito no CPF/MF nº 020.058.649-19, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuíno Cardoso, nº 454, 4º andar, Conjunto 42, Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, CEP 04544-051, para o cargo de Diretor Diagnóstica, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.

Thiago Liska
Diretor Diagnóstica

Thiago Liska
Diretor Diagnóstica
CPF: 020.058.649-19

CM HOSPITALAR S.A.
CNPJ/MF nº 12.420.164/0001-57
ATA DE REUNIÃO DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
REALIZADA EM 09 DE DEZEMBRO DE 2019

- 1 **Data, hora e local:** No dia 09 de dezembro de 2019, às 10h00, na sede da CM Hospitalar S.A., localizada no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14072-055 ("Companhia").
- 2 **Presenças:** Presentes a totalidade dos membros do Conselho de Administração da Companhia.
- 3 **Convocação:** Dispensadas as formalidades de convocação, nos termos do artigo 12, parágrafo único, do Estatuto Social, pois presente a totalidade dos membros do Conselho de Administração da Companhia;
- 4 **Mesa:** Presidente: Carlos Alberto Mafra Terra; e Secretário: Cléber Aparecido Ribeiro.
- 5 **Ordem do dia:** Apreciar e deliberar sobre o seguinte: (i) reeleição no cargo de Diretor Presidente do Sr. Leonardo Almeida Byrro; (ii) reeleição no cargo de Diretor sem designação específica do Sr. Lúcio Flávio Bueno; (iii) reeleição no cargo de Diretor Financeiro do Sr. Guilherme Fonseca Goulart; (iv) reeleição no cargo de Diretor Comercial do Sr. Renan de Almeida Hervelha; e (v) reeleição no cargo de Diretor Diagnóstica, Sr. Thiago Liska.
- 6 **Deliberações:** Após análise e discussão sobre a matéria mencionada, os Conselheiros, por unanimidade, sem ressalvas ou reservas, aprovaram o seguinte:
 - 6.1. Aprovada a reeleição do Sr. **Leonardo Almeida Byrro**, brasileiro, casado, engenheiro, nascido em 23/01/1980, inscrito no RG 20.477.845 SSP/SP, CPF/MF nº 269275368-25, residente e domiciliado na Rua Tuim, 186, apto. 101, Vila Uberabinha, São Paulo, Estado de São Paulo, CEP 04514-100, para o cargo de Diretor Presidente.
 - 6.2. Aprovada a reeleição do Sr. **Lúcio Flávio Bueno**, brasileiro, casado, no regime de comunhão parcial de bens, administrador de empresas, nascido em 11/11/1970, portador do RG sob o nº M-3995579-SSP/MG, e inscrito no CPF/MF nº 855.987.046-68, residente e domiciliado na Rua Dr. Pereira Nunes, 21, apto 1601, Inga, CEP 24.210-430, Niterói, Estado do Rio de Janeiro, para o cargo de Diretor sem designação específica.
 - 6.3. Aprovada a reeleição do Sr. **Guilherme Fonseca Goulart**, brasileiro, união estável, contador, nascido em 08/09/1979, portador do RG sob o nº 29.331.939-X SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 279.285.928-86, residente e domiciliado na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, nº

1

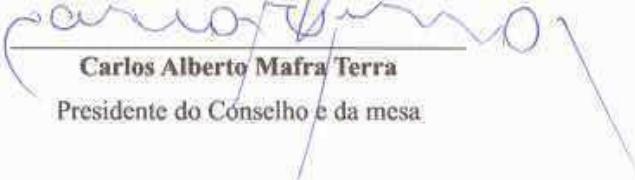
737, Apartamento nº 102, bairro Vila Mariana, CEP 04014012, para o cargo de Diretor Financeiro.

- 6.4. Aprovada a reeleição do Sr. **Renan de Almeida Hervelha**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, engenheiro, nascido em 22/08/1984, portador do RG sob o nº 43528434 SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 333.637.448-03, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuíno Cardoso, nº 454, 4º andar, Conjunto 42, CEP 04544-051, Vila Nova Conceição, para o cargo de Diretor Comercial.
- 6.5. Aprovada a reeleição do Sr. **Thiago Liska**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, farmacêutico, nascido em 30/10/1979, portador do RG sob o nº 3644744 SSP/SC, e inscrito no CPF/MF nº 020.058.649-19, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuíno Cardoso, nº 454, 4º andar, Conjunto 42, Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, CEP 04544-051, para o cargo de Diretor Diagnóstica.
- 6.6. Todos os Diretores ora eleitos possuem mandato de 01 (um) ano, conforme parágrafo 3º, do art. 9º, do Estatuto Social, a iniciar-se na presente data, fixados os honorários mensais dentro dos limites dispostos na legislação aplicável e serão investidos em seus cargos mediante assinatura do respectivo termo de posse a ser lavrado em livro próprio e mediante entrega de declaração de desimpedimento, de acordo com os artigos 146 e 147 da LSA. Cópia do Termo de Posse assinado pelos membros da diretoria consta no Anexo I;
- 6.7. Em decorrência da aprovação dos itens 6.1, 6.2 e 6.3 acima, os Diretores eleitos declaram não estarem impedidos por lei especial ou condenados por 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.
- 7 **Encerramento, lavratura e aprovação da Ata:** Nada mais havendo a tratar ou deliberar, o Sr. Presidente deu por encerrados os trabalhos, lavrando-se a presente Ata a que se refere esta Reunião do Conselho de Administração que, após lida e aprovada, achada conforme, foi assinada pelo presidente, secretário e por todos os conselheiros da Sociedade, todos acima qualificados. Foi também autorizada, por unanimidade de votos, a lavratura da presente ata na forma de sumário, conforme o disposto no § 1º, do artigo 130, da Lei das S.A. **Assinaturas: Mesa:** Carlos Alberto Mafra Terra (Presidente) e Cleber Aparecido Ribeiro (Secretário) / **Conselheiros Presentes (todos):** Carlos Alberto Mafra Terra, Cleber Aparecido Ribeiro, Carlos Alberto Mafra Terra Júnior, Mario Sergio Ayres Cunha Ribeiro e Thayan Nascimento Hartmann.

2

Declaramos que a presente é cópia autêntica da Ata de Reunião do Conselho de Administração lavrada em livro próprio.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Carlos Alberto Mafra Terra

Presidente do Conselho e da mesa



3



Anexo I

Termos de Posse e Declaração de Desimpedimento

8 4 J
9

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5404

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 8.933/1994 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: 75241501201406280113-13; Data: 15/01/2020 14:25:28

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ72105-JQTH:
I. Váller Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular
Valor Total do Ato: R\$ 4,56
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpj.jus.br>

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr. **Leonardo Almeida Byrró**, brasileiro, casado, engenheiro, RG 20.477.845 SSP/SP, CPF/MF 269275368-25, residente e domiciliado na Rua Tuim, 186, ap 101, CEP 04514-100, Moema, São Paulo, Estado de São Paulo, do cargo de Diretor Presidente, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor Presidente ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.

Leonardo Almeida Byrró
Diretor Presidente
CPF: 269.275.368-25

Leonardo Almeida Byrró
Diretor Presidente

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o nº. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr. **Lúcio Flávio Bueno**, brasileiro, casado, no regime de comunhão parcial de bens, administrador de empresas, nascido em 11/11/1970, portador da Cédula de Identidade RG sob o nº M-3995579-SSP/MG, e inscrito no CPF/MF sob o nº 855.987.046-68, residente e domiciliado na Rua Dr. Pereira Nunes, 21, apto 1601, Inga, CEP 24.210-430, na cidade de Niterói, estado do Rio de Janeiro, do cargo de Diretor sem designação específica, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado à pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Lúcio Flávio Bueno

Diretor

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 | www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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: 75241501201406280113-15; Data: 15/01/2020 14:25:28

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ72103-16UU;
do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Válber Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular

Valor Total do Ato: R\$ 4,56

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

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 (“Companhia”), o Sr. **Guilherme Fonseca Goulart**, brasileiro, união estável, contador, nascido em 08/09/79, portador do RG sob o nº 29.331.939-X SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 279.285.928-86, residente e domiciliado na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, nº 737, Apartamento nº 102, bairro Vila Mariana, CEP 04014012, para o cargo de Diretor Financeiro, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vedé, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019


Guilherme Fonseca Goulart
Diretor Financeiro

Guilherme Fonseca Goulart
Diretor Financeiro
CPF 279.285.928-86

TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 ("Companhia"), o Sr **Renan de Almeida Hervelha**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, Administrador de Empresas, nascido em 22/08/1984, portador do RG sob o nº 43528434 SSP/SP, e inscrito no CPF/MF sob o nº 333.637.448-03, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuíno Cardoso, nº 454, 4º andar, Edifício The One - Faria Lima, Conjunto 42, Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, CEP 04544-051, para o cargo de Diretor Comercial, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.


Renan de Almeida Hervelha
Diretor Comercial

Renan de Almeida Hervelha
Diretor Comercial
CPF: 333.637.448-03

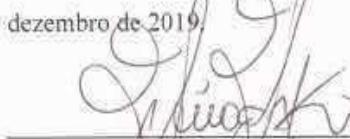
TERMO DE POSSE E DECLARAÇÃO DE DESIMPEDIMENTO

Em 09 de dezembro de 2019, toma posse para seu mandato, na sede social da **CM Hospitalar S.A.**, inscrita no CNPJ sob o n. 12.420.164/0001-57, estabelecida no município de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, na Av. Luiz Maggioni, nº 2.727, Distrito Empresarial, CEP 14.072-055 (“**Companhia**”), o Sr. **Thiago Liska**, brasileiro, casado no regime de comunhão parcial de bens, farmacêutico, nascido em 30/10/1979, portador do RG sob o nº 3644744 SSP/SC, e inscrito no CPF/MF nº 020.058.649-19, com endereço de seu domicílio profissional na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Ministro Jesuíno Cardoso, nº 454, 4º andar, Conjunto 42, Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, CEP 04544-051, para o cargo de Diretor Diagnóstica, conforme aprovação pelo Conselho de administração, mediante reunião do conselho de administração realizada nesta data.

O Diretor ora empossado declara, sob as penas da lei, para todos os fins e efeitos de direito, que:

- I. não está impedido por lei especial, ou condenado por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, contra a economia popular, a fé pública ou a propriedade, ou condenado a pena criminal que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, como previsto no § 1º do art. 147 da Lei nº 6.404/76;
- II. atende ao requisito de reputação ilibada estabelecido pelo § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76; e
- III. não ocupa cargo em sociedade que possa ser considerada concorrente da Companhia e não tem, nem representa, interesse conflitante com o da Companhia, na forma dos incisos I e II do § 3º do art. 147 da Lei nº 6.404/76.

Ribeirão Preto/SP, 09 de dezembro de 2019.



Thiago Liska
Diretor Diagnóstica

Thiago Liska
Diretor Diagnóstica
CPF: 020.058.649-19

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

ESTADO DA PARAÍBA

CARTÓRIO AZEVÉDO 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 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 notariais 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.tjb.p.brasil/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **15/01/2020 14:31:52 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1435913

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **15/01/2021 14:25:29 (hora local)**.

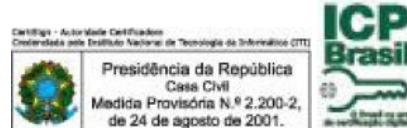
¹**Código de Autenticação Digital:** 75241501201406280113-1 a 75241501201406280113-18

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

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bcd724d7d6b1ab38c4c4f8231fb87b8f7c3e4a4e2202bfe3fabb040412f7be5958ec998e5f04921d22afdd67
759db6e42367a77bdbb30efe72dd6265f16a8eca





CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 | www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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. 6 Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autêntico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 75240705191346290434-1; Data: 07/05/2019 13:50:26

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C;
Valor Total do Ato: R\$ 4,42

I. Váber Azevêdo de Miranda Cavalcanti
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpj.jus.br>

PROCURAÇÃO

Outorgante: CM HOSPITALAR S.A., pessoa jurídica de direito privado, estabelecida na cidade de Ribeirão Preto/SP, na Avenida Luiz Maggioni, nº 2727, bairro Distrito Empresarial, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 12.420.164/0001-57, CEP 14.072-055, com filiais estabelecidas na cidade de Londrina/PR, na Avenida Tiradentes, nº 6.640, Módulo 05, bairro Jardim Rosicler, CEP 86.072-000, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 12.420.164/0002-38; na cidade de Catalão/GO, no Eixo 3, S/Nº, Quadra 9-A, Módulo 26 a 30, CEP 75.709-685, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 12.420.164/0003-19; na cidade de Brasília/ DF, Rodovia DF-290, KM 7, S/Nº, Lote 01/04, Galpão 02, Armazém 05/06/07, CEP 72.578-000, inscrita no CNPJ/MF sob nº 12.420.164/0009-04, neste ato representada na forma de seu Estatuto Social.

Outorgado: CRISLAINE JAMARINO, brasileira, solteira, Gestora de Licitações, portadora da cédula de identidade RG nº 27.181.260-6, inscrita no CPF/MF sob nº 265.923.708-58, residente e domiciliada na cidade de Ribeirão Preto/SP, na Rua Romeu Engracia de Faria, nº 100, Apartamento nº 14, bairro Nova Aliança, CEP 14.026-585.

Poderes: para representá-la especificamente em licitações perante a União, seus Ministérios, demais órgãos e repartições públicas Federais; Estados, suas Secretarias, demais órgãos e repartições públicas Estaduais; Distrito Federal, suas Secretarias, demais órgãos e repartições públicas distritais; Municípios, suas Secretarias, demais órgãos repartições públicas municipais, todos estes entes considerados em quaisquer dos poderes, Legislativo, Executivo ou Judiciário; Autarquias, sociedades de economia mista, associações, sociedades, fundações, em qualquer das esferas, Municipal, Estadual ou Federal, conferindo-lhe, para tanto, poderes para: requerer e apresentar documentos de inscrição de registro cadastral em nome da outorgante, retirar e impugnar editais, participar dos certames, retirar e vistar documentos, manifestar-se em nome da empresa, concordar e discordar das decisões das comissões de licitações em quaisquer de suas fases do procedimento licitatório, fazer constar suas considerações nas respectivas atas, assinar atas, debater e deliberar em qualquer instância na defesa e representação dos interesses da outorgante, protocolar requerimentos, esclarecimentos, pedido de reconsideração de decisão, recursos administrativos e impugnação a recursos, acompanhar entregas de produtos da outorgante ou de terceiros, assinar contratos e atas de registro de preços decorrentes da participação da Outorgante nas licitações e todos os demais atos necessários para o completo desempenho do presente mandato. **O outorgado compromete-se a cumprir rigorosamente a legislação vigente, em especial a Lei 12.846/2013, "Lei Anticorrupção" e quaisquer Decretos, Leis Estaduais ou Municipais que regularem a matéria "Anticorrupção", bem como o Código de Conduta e Manual Anticorrupção do Grupo Mafra. O presente mandato é válido pelo prazo de 12 (doze) meses a contar desta data, ou com o término do vínculo contratual, caso este ocorrer antes do prazo deste mandato. Vedado o Substabelecimento.**

Ribeirão Preto/SP, 02 de maio de 2019.

Leonardo Almeida Byrro
Diretor Presidente
CPF 269.275.368-25

Lúcio Flávio Bueno
Diretor
CPF 855.987.046-68

OSCAR PAES DE ALMEIDA FILHO
R. VISCOSIDE DE INHAUAMA, 1313 - CENTRO
RIBEIRÃO PRETO/SP • FONE: (16) 3636-3635
WWW.CARTORIO.COM.BR | OFICIAL@CARTORIO.COM.BR

1º CARTÓRIO
DE REGISTRO CIVIL
DE RIBEIRÃO PRETO

Reconheço por semelhança as firmas das: LEONARDO
ALMEIDA BYRRO, LUCIO FLAVIO BUENO, em documento com
valor econômico, e dou fé.

* Ribeirão Preto, 07 de maio de 2019. Total: R\$ 17,00
Em Teste: *[Assinatura]* da verdade. Cód.[103205009220190759]
Luiz Fernando Aleixo Silva-Escrivente Autorizado-11

COLÉGIO NOTARIAL DO BRASIL
ESTADO DE SÃO PAULO
FIRMA N° 121467
VALOR ECONÔMICO 2
C 2086 2 AA 0250 447

Fernando Aleixo Silva
Escrivente Autorizado
23.858.286-3/SP

CM HOSPITALAR S.A.
JURÍDICO

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVÊDO 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 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 notariais 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.tjpj.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **07/05/2019 14:08:02 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1239987

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **07/05/2020 13:50:27 (hora local)**.

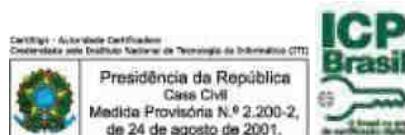
¹**Código de Autenticação Digital:** 75240705191346290434-1

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

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bbdb7428c309a6cdf7fbc3653e3da90607515ec09928deb6539d7c9e87849536458ec998e5f04921d22afdd6775
9db6e42dd0fee7f823b4d28bc4ecd1c39e3597





CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58010-000 www.azevedobastos.not.br - Tel: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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. II 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: 75241501201328280062-1; Data: 15/01/2020 13:34:15

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJQ71962-065D;
Valor Total do Ato: R\$ 4,56

Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti
Titular

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

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

ESTADO DA PARAÍBA

CARTÓRIO AZEVÉDO 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 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 notariais 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.tjb.p.brasil/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **15/01/2020 13:56:17 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1435841

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **15/01/2021 13:34:15 (hora local)**.

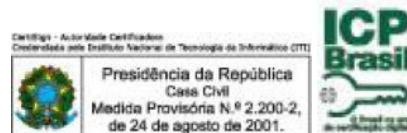
¹**Código de Autenticação Digital:** 75241501201328280062-1

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

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bcd724d7d6b1ab38c4c4f8231fbc87b8ff8806a47eab7e16d78d114beab857ca258ec998e5f04921d22afdd67
759db6e4160cf32e9c442caa3e5c652416f3a6b





TJDFT

Poder Judiciário da União
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO DISTRITO FEDERAL E DOS TERRITÓRIOS

CERTIDÃO NEGATIVA DE DISTRIBUIÇÃO (AÇÕES DE FALÊNCIAS E RECUPERAÇÕES JUDICIAIS)
1^a e 2^a Instâncias

CERTIFICAMOS que, após consulta aos registros eletrônicos de distribuição de ações de falências e recuperações judiciais disponíveis até 14/02/2020, **NADA CONSTA** contra o nome por extenso e CPF/CNPJ de:

CM HOSPITALAR S.A.

12.420.164/0009-04

OBSERVAÇÕES:

- a) Os dados de identificação são de responsabilidade do solicitante da certidão, devendo a titularidade ser conferida pelo interessado e pelo destinatário.
- b) A certidão será emitida de acordo com as informações inseridas no banco de dados. Em caso de exibição de processos com dados desatualizados, o interessado deverá requerer a atualização junto ao juízo ou órgão julgador.
- c) A certidão será negativa quando não for possível a individualização dos processos por carência de dados do Poder Judiciário. (artigo 8o, § 2o da Resolução 121/CNJ).
- d) A certidão cível contempla ações cíveis, execuções fiscais, execuções e insolvências civis, falências, recuperações judiciais, recuperações extrajudiciais, inventários, interdições, tutelas e curatelas. A certidão criminal compreende os processos criminais, os processos criminais militares e as execuções penais. Demais informações sobre o conteúdo das certidões, consultar em www.tjdft.jus.br, no menu Serviços, Certidões, Certidão Nada Consta, Tipos de Certidão.
- e) A certidão cível atende ao disposto no inciso II do artigo 31 da Lei 8.666/1993.
- f) Medida prevista no artigo 26 do Código Penal, sentença não transitada em julgado.

A autenticidade deverá ser confirmada no site do TJDFT (www.tjdft.jus.br), no menu Serviços, Certidões, Certidão Nada Consta, Validar Certidão - autenticar, informando-se o número do selo digital de segurança impresso.

Emitida gratuitamente pela internet em: 14/02/2020

Selo digital de segurança: **2020.CTD.CTNP.T6WE.XQHC.0DIK.IGNO**

***** VÁLIDA POR 30 (TRINTA) DIAS *****

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE 35225513667	CNPJ 12.420.164/0001-57	
NOME EMPRESARIAL C M HOSPITALAR S.A. (RPO)		

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/01/2018 a 31/03/2018
NATUREZA DO LIVRO LIVRO DIARIO	NÚMERO DO LIVRO 18
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) 65.12.42.86.CC.CF.E5.0D.3C.A4.48.AF.00.B6.44.E9.BE.15.B9.65	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Contador	27928592886	GUILHERME FONSECA GOULART:27928592886	528186344219442218 3	19/05/2017 a 19/05/2020	Não
Diretor	26927536825	LEONARDO ALMEIDA BYRRO:26927536825	637962579502407203 8	16/11/2018 a 15/11/2021	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

65.12.42.86.CC.CF.E5.0D.3C.A4.48.AF.
00.B6.44.E9.BE.15.B9.65-9

Escrivaturação recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 30/05/2019 às 10:19:00

B1-AA.7E.15.E3.F2.A3.21
D4.C9.D8.41.E7.F2.05.9E

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

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.

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/01/2018 a 31/03/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 18

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
NIRE	35225513667
CNPJ	12.420.164/0001-57
Número de Ordem	18
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Município	RIBEIRAO PRETO
Data do arquivamento dos atos constitutivos	16/06/2011
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/03/2018
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2618951

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Número de ordem	18
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2618951
Data de inicio	01/01/2018
Data de término	31/03/2018

BALANÇO PATRIMONIAL



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/01/2018 a 31/03/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 18

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2018 a 31 de Março de 2018

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO		R\$ 1.425.510.165,15	R\$ 1.442.416.674,81
CIRCULANTE		R\$ 859.519.310,03	R\$ 871.484.164,02
DISPONIBILIDADES		R\$ 75.879.567,83	R\$ 36.690.711,03
CONTAS A RECEBER DE CLIENTES		R\$ 366.401.022,32	R\$ 419.963.509,59
ESTOQUES		R\$ 231.112.619,30	R\$ 231.841.229,05
OUTROS CREDITOS		R\$ 185.993.836,81	R\$ 183.151.950,95
DESPESAS EXERCICIOS FUTUROS		R\$ 132.263,77	R\$ (163.236,60)
NAO CIRCULANTE		R\$ 565.990.855,12	R\$ 570.932.510,79
REALIZAVEL A LONGO PRAZO		R\$ 508.892.472,22	R\$ 514.808.625,79
INVESTIMENTOS		R\$ 14.053.974,36	R\$ 13.351.936,20
IMOBILIZADO		R\$ 38.630.733,22	R\$ 38.577.348,67
INTANGIVEL		R\$ 4.413.675,32	R\$ 4.194.600,13
PASSIVO		R\$ 1.425.510.165,15	R\$ 1.442.416.674,81
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 576.604.724,10	R\$ 585.883.562,65
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 23.263.202,11	R\$ 29.485.324,48
FORNECEDORES		R\$ 339.811.370,13	R\$ 332.744.731,76
OBRIGACOES COM PESSOAL		R\$ 53.157.359,31	R\$ 54.319.071,83
OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ 150.145.925,76	R\$ 152.332.551,23
OUTRAS OBRIGACOES		R\$ 2.364.275,70	R\$ 9.139.292,26
OUTRAS PROVISOES		R\$ 6.062.591,09	R\$ 6.062.591,09
INVESTIMENTOS A PAGAR		R\$ 1.800.000,00	R\$ 1.800.000,00
PASSIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 498.406.740,16	R\$ 491.139.711,56
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 412.060.509,25	R\$ 411.322.207,94
DEBITOS E VALORES A PAGAR		R\$ 85.775.518,72	R\$ 79.817.503,62
INSTRUMENTOS FINANCEIROS DERIVATIVOS		R\$ 570.712,19	R\$ 0,00
PATRIMONIO LIQUIDO		R\$ 350.498.700,89	R\$ 365.393.400,60
CAPITAL SOCIAL		R\$ 226.801.724,11	R\$ 226.801.724,11
(-) RESERVAS DE LUCROS		R\$ (28.150.449,10)	R\$ (28.150.449,10)
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 151.847.425,88	R\$ 166.742.125,59

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.12.42.86.CC.CF.E5.0D.3C.A4.48.AF.00.B6.44.E9.BE.15.B9.65-9, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/01/2018 a 31/03/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 18

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2018 a 31 de Março de 2018

Descrição	Nota	Valor
RESULTADO LIQUIDO DO EXERCICIO		R\$ 14.894.699,71
RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 531.357.796,29
RECEITA DE VENDAS DE MERCADORIA		R\$ 624.361.571,92
(-) (-) VENDAS CANCELADAS E DEVOLUOES		R\$ (7.188.169,30)
(-) (-) IMPOSTOS SOBRE VENDAS E SERVICOS		R\$ (85.815.606,33)
(-) RESULTADO (RECEITA - CUSTOS - DESPESAS)		R\$ (516.463.096,58)
(-) (-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (478.996.993,28)
(-) (-) DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (37.466.103,30)
(-) (-) DESPESAS COMERCIAIS		R\$ (12.313.545,10)
(-) (-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS		R\$ (19.748.709,52)
RECEITAS (DESPESAS) FINANCEIRAS LIQUIDAS		R\$ 2.093.902,66
(-) (-) OUTRAS RECEITAS (DESPESAS) OPERACION		R\$ (799.858,18)
(-) RECEITAS E DESPESAS INDEDUTIVEIS		R\$ (638.622,59)
(-) (-) PROVISAO PARA IR E CSLL		R\$ (6.897.487,57)
IMPOSTOS DIFERIDOS		R\$ 838.217,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.12.42.86.CC.CF.E5.0D.3C.A4.48.AF.00.B6.44.E9.BE.15.B9.65-9, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 6.0.5 do Visualizador

Página 1 de 1

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE 35225513667	CNPJ 12.420.164/0001-57	
NOME EMPRESARIAL C M HOSPITALAR S.A. (RPO)		

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/04/2018 a 30/06/2018
NATUREZA DO LIVRO LIVRO DIARIO	NÚMERO DO LIVRO 19
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) 8E.F6.F9.A0.9F.1A.FE.E4.4E.31.F8.4B.68.8F.F1.CB.D0.7F.87.16	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Contador	27928592886	GUILHERME FONSECA GOULART:27928592886	528186344219442218 3	19/05/2017 a 19/05/2020	Não
Diretor	26927536825	LEONARDO ALMEIDA BYRRO:26927536825	637962579502407203 8	16/11/2018 a 15/11/2021	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

8E.F6.F9.A0.9F.1A.FE.E4.4E.31.F8.4B.
68.8F.F1.CB.D0.7F.87.16-4

Escrivaturação recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 30/05/2019 às 10:26:51

6A.40.0E.40.C5.8F.4B.A1
80.D3.61.30.17.D3.E6.03

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

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.

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/04/2018 a 30/06/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 19

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
NIRE	35225513667
CNPJ	12.420.164/0001-57
Número de Ordem	19
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Município	RIBEIRAO PRETO
Data do arquivamento dos atos constitutivos	16/06/2011
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	30/06/2018
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2720108

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Número de ordem	19
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2720108
Data de inicio	01/04/2018
Data de término	30/06/2018

BALANÇO PATRIMONIAL



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/04/2018 a 30/06/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 19

Período Selecionado: 01 de Abril de 2018 a 30 de Junho de 2018

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO		R\$ 1.442.416.674,81	R\$ 1.434.609.457,93
CIRCULANTE		R\$ 871.484.164,02	R\$ 864.060.140,00
DISPONIBILIDADES		R\$ 36.690.711,03	R\$ 62.460.409,29
CONTAS A RECEBER DE CLIENTES		R\$ 419.963.509,59	R\$ 385.454.140,23
ESTOQUES		R\$ 231.841.229,05	R\$ 228.372.833,63
OUTROS CREDITOS		R\$ 183.151.950,95	R\$ 185.321.421,81
(-) DESPESAS EXERCICIOS FUTUROS		R\$ (163.236,60)	R\$ 2.451.335,04
NAO CIRCULANTE		R\$ 570.932.510,79	R\$ 570.549.317,93
REALIZAVEL A LONGO PRAZO		R\$ 514.808.625,79	R\$ 167.010.394,09
INVESTIMENTOS		R\$ 13.351.936,20	R\$ 361.792.494,42
IMOBILIZADO		R\$ 38.577.348,67	R\$ 37.802.456,70
INTANGIVEL		R\$ 4.194.600,13	R\$ 3.943.972,72
PASSIVO		R\$ 1.442.416.674,81	R\$ 1.434.609.457,93
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 585.883.562,65	R\$ 565.096.027,40
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 29.485.324,48	R\$ 26.738.623,66
FORNECEDORES		R\$ 332.744.731,76	R\$ 317.195.714,08
OBRIGACOES COM PESSOAL		R\$ 54.319.071,83	R\$ 56.167.804,81
OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ 152.332.551,23	R\$ 147.845.606,55
OUTRAS OBRIGACOES		R\$ 9.139.292,26	R\$ 9.285.687,21
OUTRAS PROVISOES		R\$ 6.062.591,09	R\$ 6.062.591,09
INVESTIMENTOS A PAGAR		R\$ 1.800.000,00	R\$ 1.800.000,00
PASSIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 491.139.711,56	R\$ 489.630.860,48
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 411.322.207,94	R\$ 409.932.618,05
DEBITOS E VALORES A PAGAR		R\$ 79.817.503,62	R\$ 79.698.242,43
PATRIMONIO LIQUIDO		R\$ 365.393.400,60	R\$ 379.882.570,05
CAPITAL SOCIAL		R\$ 226.801.724,11	R\$ 226.801.724,11
(-) RESERVAS DE LUCROS		R\$ (28.150.449,10)	R\$ (28.150.449,10)
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 166.742.125,59	R\$ 181.231.295,04

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 8E.F6.F9.A0.9F.1A.FE.E4.4E.31.F8.4B.68.8F.F1.CB.D0.7F.87.16-4, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/04/2018 a 30/06/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 19

Período Selecionado: 01 de Abril de 2018 a 30 de Junho de 2018

Descrição	Nota	Valor
RESULTADO LIQUIDO DO EXERCICIO		R\$ 14.489.169,45
RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 534.231.990,63
RECEITA DE VENDAS DE MERCADORIA		R\$ 632.988.142,37
(-) (-) VENDAS CANCELADAS E DEVOLUOES		R\$ (9.962.042,08)
(-) (-) IMPOSTOS SOBRE VENDAS E SERVICOS		R\$ (88.794.109,66)
(-) RESULTADO (RECEITA - CUSTOS - DESPESAS)		R\$ (519.742.821,18)
(-) (-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (474.100.585,60)
(-) (-) DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (45.642.235,58)
(-) (-) DESPESAS COMERCIAIS		R\$ (14.137.414,51)
(-) (-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS		R\$ (20.537.444,00)
(-) RECEITAS (DESPESAS) FINANCEIRAS LIQUIDAS		R\$ (2.989.655,08)
(-) (-) OUTRAS RECEITAS (DESPESAS) OPERACION		R\$ (384.910,77)
(-) RECEITAS E DESPESAS INDEDUTIVEIS		R\$ (373.351,56)
(-) (-) PROVISAO PARA IR E CSLL		R\$ (7.219.459,66)
IMPOSTOS DIFERIDOS		R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 8E.F6.F9.A0.9F.1A.FE.E4.4E.31.F8.4B.68.8F.F1.CB.D0.7F.87.16-4, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 6.0.5 do Visualizador

Página 1 de 1

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE 35225513667	CNPJ 12.420.164/0001-57	
NOME EMPRESARIAL C M HOSPITALAR S.A. (RPO)		

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/07/2018 a 30/09/2018
NATUREZA DO LIVRO LIVRO DIARIO	NÚMERO DO LIVRO 20
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) EC.FB.67.22.96.9D.09.76.BE.27.AD.E2.51.70.E2.82.26.4F.42.F3	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Contador	27928592886	GUILHERME FONSECA GOULART:27928592886	528186344219442218 3	19/05/2017 a 19/05/2020	Não
Diretor	26927536825	LEONARDO ALMEIDA BYRRO:26927536825	637962579502407203 8	16/11/2018 a 15/11/2021	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

EC.FB.67.22.96.9D.09.76.BE.27.AD.E2.
51.70.E2.82.26.4F.42.F3-8

Escrivaturação recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 30/05/2019 às 10:34:12

FE.91.F0.C0.7B.13.FB.D8
20.D4.BC.7A.36.86.40.46

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

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.

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/07/2018 a 30/09/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 20

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
NIRE	35225513667
CNPJ	12.420.164/0001-57
Número de Ordem	20
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Município	RIBEIRAO PRETO
Data do arquivamento dos atos constitutivos	16/06/2011
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	30/09/2018
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2758196

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Número de ordem	20
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2758196
Data de inicio	01/07/2018
Data de término	30/09/2018

BALANÇO PATRIMONIAL



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/07/2018 a 30/09/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 20

Período Selecionado: 01 de Julho de 2018 a 30 de Setembro de 2018

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO		R\$ 1.434.609.457,93	R\$ 1.428.296.699,52
CIRCULANTE		R\$ 864.060.140,00	R\$ 851.489.268,75
DISPONIBILIDADES		R\$ 62.460.409,29	R\$ 52.831.774,73
CONTAS A RECEBER DE CLIENTES		R\$ 385.454.140,23	R\$ 378.422.668,52
ESTOQUES		R\$ 228.372.833,63	R\$ 233.195.363,30
OUTROS CREDITOS		R\$ 185.321.421,81	R\$ 185.171.329,43
DESPESAS EXERCICIOS FUTUROS		R\$ 2.451.335,04	R\$ 1.868.132,77
NAO CIRCULANTE		R\$ 570.549.317,93	R\$ 576.807.430,77
REALIZAVEL A LONGO PRAZO		R\$ 167.010.394,09	R\$ 167.744.097,68
INVESTIMENTOS		R\$ 361.792.494,42	R\$ 367.335.824,06
IMOBILIZADO		R\$ 37.802.456,70	R\$ 38.032.610,71
INTANGIVEL		R\$ 3.943.972,72	R\$ 3.694.898,32
PASSIVO		R\$ 1.434.609.457,93	R\$ 1.428.296.699,52
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 565.096.027,40	R\$ 531.111.271,54
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 26.738.623,66	R\$ 13.280.745,91
FORNECEDORES		R\$ 317.195.714,08	R\$ 292.559.763,08
OBRIGACOES COM PESSOAL		R\$ 56.167.804,81	R\$ 56.950.668,95
OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ 147.845.606,55	R\$ 152.712.555,82
OUTRAS OBRIGACOES		R\$ 9.285.687,21	R\$ 9.544.946,69
OUTRAS PROVISOES		R\$ 6.062.591,09	R\$ 6.062.591,09
INVESTIMENTOS A PAGAR		R\$ 1.800.000,00	R\$ 0,00
PASSIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 489.630.860,48	R\$ 500.021.472,98
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 409.932.618,05	R\$ 420.441.043,65
DEBITOS E VALORES A PAGAR		R\$ 79.698.242,43	R\$ 79.580.429,33
PATRIMONIO LIQUIDO		R\$ 379.882.570,05	R\$ 397.163.955,00
CAPITAL SOCIAL		R\$ 226.801.724,11	R\$ 226.801.724,11
(-) RESERVAS DE LUCROS		R\$ (28.150.449,10)	R\$ 11.965.739,36
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 181.231.295,04	R\$ 158.396.491,53

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número EC.FB.67.22.96.9D.09.76.BE.27.AD.E2.51.70.E2.82.26.4F.42.F3-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/07/2018 a 30/09/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 20

Período Selecionado: 01 de Julho de 2018 a 30 de Setembro de 2018

Descrição	Nota	Valor
RESULTADO LIQUIDO DO EXERCICIO		R\$ 17.281.384,95
RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 541.648.141,70
RECEITA DE VENDAS DE MERCADORIA		R\$ 638.707.125,36
(-) (-) VENDAS CANCELADAS E DEVOLUOES		R\$ (7.518.899,55)
(-) (-) IMPOSTOS SOBRE VENDAS E SERVICOS		R\$ (89.540.084,11)
(-) RESULTADO (RECEITA - CUSTOS - DESPESAS)		R\$ (524.366.756,75)
(-) (-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (481.551.043,03)
(-) (-) DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (42.815.713,72)
(-) (-) DESPESAS COMERCIAIS		R\$ (17.088.630,77)
(-) (-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS		R\$ (17.726.440,55)
(-) RECEITAS (DESPESAS) FINANCEIRAS LIQUIDAS		R\$ (3.428.555,97)
(-) OUTRAS RECEITAS (DESPESAS) OPERACION		R\$ 4.773.149,11
(-) RECEITAS E DESPESAS INDEDUTIVEIS		R\$ (362.459,42)
(-) (-) PROVISAO PARA IR E CSLL		R\$ (8.982.776,12)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número EC.FB.67.22.96.9D.09.76.BE.27.AD.E2.51.70.E2.82.26.4F.42.F3-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 6.0.5 do Visualizador

Página 1 de 1

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE 35225513667	CNPJ 12.420.164/0001-57	
NOME EMPRESARIAL C M HOSPITALAR S.A. (RPO)		

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/10/2018 a 31/12/2018
NATUREZA DO LIVRO LIVRO DIARIO	NÚMERO DO LIVRO 21
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) 60.DE.E1.EF.41.CA.33.51.40.15.DE.26.18.FD.13.C1.AD.5E.E9.E8	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Contador	27928592886	GUILHERME FONSECA GOULART:27928592886	528186344219442218 3	19/05/2017 a 19/05/2020	Não
Diretor	26927536825	LEONARDO ALMEIDA BYRRO:26927536825	637962579502407203 8	16/11/2018 a 15/11/2021	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

60.DE.E1.EF.41.CA.33.51.40.15.DE.26.
18.FD.13.C1.AD.5E.E9.E8-1

Escrivaturação recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 30/05/2019 às 10:42:13

DC.8F-AA.90.BC.31.8C.18
35.8D.C4.0F.4A.A8.C9.48

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

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.

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/10/2018 a 31/12/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 21

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
NIRE	35225513667
CNPJ	12.420.164/0001-57
Número de Ordem	21
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Município	RIBEIRAO PRETO
Data do arquivamento dos atos constitutivos	16/06/2011
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2018
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2898017

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	C M HOSPITALAR S.A. (RPO)
Natureza do Livro	LIVRO DIARIO
Número de ordem	21
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2898017
Data de inicio	01/10/2018
Data de término	31/12/2018

BALANÇO PATRIMONIAL



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/10/2018 a 31/12/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 21

Período Selecionado: 01 de Outubro de 2018 a 31 de Dezembro de 2018

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO		R\$ 1.428.296.699,52	R\$ 1.649.121.056,85
CIRCULANTE		R\$ 851.489.268,75	R\$ 898.343.371,72
DISPONIBILIDADES		R\$ 52.831.774,73	R\$ 106.472.536,47
CONTAS A RECEBER DE CLIENTES		R\$ 378.422.668,52	R\$ 352.081.230,05
ESTOQUES		R\$ 233.195.363,30	R\$ 261.102.407,25
OUTROS CREDITOS		R\$ 185.171.329,43	R\$ 177.467.442,43
DESPESAS EXERCICIOS FUTUROS		R\$ 1.868.132,77	R\$ 1.219.755,52
NAO CIRCULANTE		R\$ 576.807.430,77	R\$ 750.777.685,13
REALIZAVEL A LONGO PRAZO		R\$ 167.744.097,68	R\$ 103.715.047,13
INVESTIMENTOS		R\$ 367.335.824,06	R\$ 460.691.458,98
IMOBILIZADO		R\$ 38.032.610,71	R\$ 38.742.352,82
INTANGIVEL		R\$ 3.694.898,32	R\$ 147.628.826,20
PASSIVO		R\$ 1.428.296.699,52	R\$ 1.649.121.056,85
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 531.111.271,54	R\$ 596.385.908,52
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 13.280.745,91	R\$ 46.262.131,52
FORNECEDORES		R\$ 292.559.763,08	R\$ 349.670.514,77
OBRIGACOES COM PESSOAL		R\$ 56.950.668,95	R\$ 49.016.956,91
OBRIGACOES TRIBUTARIAS		R\$ 152.712.555,82	R\$ 137.429.404,62
OUTRAS OBRIGACOES		R\$ 9.544.946,69	R\$ 4.998.309,61
OUTRAS PROVISOES		R\$ 6.062.591,09	R\$ 9.008.591,09
PASSIVO NAO CIRCULANTE		R\$ 500.021.472,98	R\$ 698.139.256,93
EMPRESTIMOS E FINANCIAMENTOS		R\$ 420.441.043,65	R\$ 556.760.746,74
DEBITOS E VALORES A PAGAR		R\$ 79.580.429,33	R\$ 141.013.754,59
INSTRUMENTOS FINANCEIROS DERIVATIVOS		R\$ 0,00	R\$ 364.755,60
PATRIMONIO LIQUIDO		R\$ 397.163.955,00	R\$ 354.595.891,40
CAPITAL SOCIAL		R\$ 226.801.724,11	R\$ 253.625.581,19
RESERVAS DE LUCROS		R\$ 11.965.739,36	R\$ 11.700.550,10
LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS		R\$ 158.396.491,53	R\$ 120.232.705,91
TRANSACAO COM ACIONISTA		R\$ 0,00	R\$ (30.962.945,80)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 60.DE.E1.EF.41.CA.33.51.40.15.DE.26.18.FD.13.C1.AD.5E.E9.E8-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade: C M HOSPITALAR S.A. (RPO)

Período da Escrituração: 01/10/2018 a 31/12/2018

CNPJ: 12.420.164/0001-57

Número de Ordem do Livro: 21

Período Selecionado: 01 de Outubro de 2018 a 31 de Dezembro de 2018

Descrição	Nota	Valor
(-) RESULTADO LIQUIDO DO EXERCICIO		R\$ (11.605.117,80)
RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ 533.366.847,90
RECEITA DE VENDAS DE MERCADORIA		R\$ 630.906.728,62
(-) (-) VENDAS CANCELADAS E DEVOLUOES		R\$ (8.382.184,89)
(-) (-) IMPOSTOS SOBRE VENDAS E SERVICOS		R\$ (89.157.695,83)
(-) RESULTADO (RECEITA - CUSTOS - DESPESAS)		R\$ (544.971.965,70)
(-) (-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (456.388.150,94)
(-) (-) DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (88.583.814,76)
(-) (-) DESPESAS COMERCIAIS		R\$ (17.195.881,43)
(-) (-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS		R\$ (18.350.068,55)
(-) RECEITAS (DESPESAS) FINANCEIRAS LIQUIDAS		R\$ (32.575.502,12)
(-) (-) OUTRAS RECEITAS (DESPESAS) OPERACION		R\$ (26.091.957,92)
RECEITAS E DESPESAS INDEDUTIVEIS		R\$ 12.095,26
(-) (-) PROVISAO PARA IR E CSLL		R\$ (45.414,14)
IMPOSTOS DIFERIDOS		R\$ 5.662.914,14

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 60.DE.E1.EF.41.CA.33.51.40.15.DE.26.18.FD.13.C1.AD.5E.E9.E8-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 6.0.5 do Visualizador

Página 1 de 1

CM HOSPITALAR S/A

CNPJ/MF nº 12.420.164/0001-57

Demonstrações Financeiras dos Exercícios Fins em 31 de Dezembro de 2018 e 2017 - Em milhares de reais										
Demonstração das mutações do patrimônio líquido Exercícios finos em 31 de dezembro - Em milhares de reais										
Ativo	Controlladora			Consolidado			Atribuído a acionistas controladores			Total do patrimônio líquido
	2018	2017	2018	2018	2017	2017	Lucros à disposição	Ajuste	Participação acionistas não controladores	
Circulante	893.820	852.242	1.376.221	870.910			94.894	58.018	62.261	
Caixa e equivalentes de caixa	94.894	58.018	291.818	62.261			94.894	58.018	62.261	
Títulos e valores mobiliários	10.304	17.371	10.304	17.371			10.304	17.371	10.304	
Instrumentos financeiros derivativos	961	-	1.172	-			961	-	1.172	
Contas a receber de clientes	378.635	391.152	459.008	403.835			378.635	391.152	459.008	
Estoques	261.102	231.113	376.853	232.037			261.102	231.113	376.853	
Tributos a recuperar	6.588	4.072	3.467	5.051			6.588	4.072	3.467	
Direito de reembolso	135.213	148.019	132.919	148.019			135.213	148.019	132.919	
Partes relacionadas	3.758	-	4.209	-			3.758	-	4.209	
Outros ativos	2.364	-	2.006	5.520	2.336		2.364	-	2.006	5.520
	893.820	852.242	1.318.385	870.910						
Ativos não circulantes mantidos para venda	-	-	57.836	-						
Não circulante	728.052	545.290	778.710	537.416						
Aplicações financeiras restritas	5.125	400.105	5.125	400.105			5.125	400.105	5.125	
Contas a receber de clientes	1.740	3.905	1.933	3.905			1.740	3.905	1.933	
Tributos a recolher	-	-	10.260	-						
Depósitos judiciais	59	-	5.611	-			59	-	5.611	
Partes relacionadas	4.209	3.700	-	37.268			4.209	3.700	-	37.268
Direito de reembolso	72.151	150.874	72.151	80.487			72.151	150.874	72.151	
Outros ativos	-	-	2.991	-						
	83.284	488.197	135.340	484.497						
Investimento	603.903	14.054	-	-			603.903	14.054	-	
Imobilizado	37.417	38.625	36.438	38.855			37.417	38.625	36.438	
Intangível	3.448	4.414	506.932	14.064			3.448	4.414	506.932	
	1.621.872	1.397.533	2.154.931	1.408.327						
Passivo e patrimônio líquido	Controlladora	Consolidado	2018	2017	2018	2017				
Circulante	587.377	583.534	896.133	590.971						
Fornecedores	349.714	339.811	437.435	345.418			349.714	339.811	437.435	
Empêndimos e financiamentos	30.824	30.033	105.647	30.033			30.824	30.033	105.647	
Debêntures	15.395	-	249	105.917	247		15.395	-	249	
Instrumentos financeiros derivativos	-	571	-	571						
Salários e obrigações sociais a pagar	51.621	53.431	69.855	53.980			51.621	53.431	69.855	
Tributos a recolher	136.476	149.524	140.991	150.260			136.476	149.524	140.991	
Adiantamento de clientes	471	466	25.471	466			471	466	25.471	
Partes relacionadas	2.112	365	365	365			2.112	365	365	
Outros passivos	765	9.081	10.452	9.603			765	9.081	10.452	9.603
	680.869	463.501	905.172	468.855						
Não circulante	378.735	392.460	434.627	392.390						
Obrigações por aquisição de investimento	170.123	-	170.123	-			170.123	-	170.123	
Tributos a recolher	1.414	-	2.819	-			1.414	-	2.819	
Tributos diferidos	11.914	52.064	120.077	55.421			11.914	52.064	120.077	
Provisão para contingências	9.342	6.966	12.119	6.396			9.342	6.966	12.119	
Outros passivos	437	-	443	-			437	-	443	
	1.268.246	1.047.035	1.801.305	1.057.829						
Total do passivo	1.856.122	1.397.533	2.755.478	1.560.780						
Capital social	233.626	253.626	352.629	253.629						
Ajuste de avaliação patrimonial (30.963)	-	-	(30.963)	-						
Reserva legal	11.700	9.872	11.700	9.872			11.700	9.872	11.700	
Reservas de lucro	119.260	86.197	119.260	86.997			119.260	86.197	119.260	
	1.621.872	1.397.533	2.154.931	1.408.327						
A Diretoria	Contabilidade Responsável	Guilherme Fonseca Goulart - CRC-SP/217101/O-8	As Demonstrações Financeiras constam as Notas Explicativas na íntegra, que integram o documento.	Independentes com Reservas encontram-se:	a) disponção dos Sócios-Acionistas na Sede da Empresa;	b) disponção dos Sócios-Acionistas no Exterior;	c) disponção dos Sócios-Acionistas no Exterior;	d) disponção dos Sócios-Acionistas no Exterior;	e) disponção dos Sócios-Acionistas no Exterior;	

- CIG Empreendimento Imobiliário SPE S.A.

CNPJ/MF nº 09.126.928/0001-91

Demonstrações Contábeis referentes aos exercícios encerrados em 31 de dezembro de 2018 e 2017 (Valores expressos em Reais)

卷之三

Infopar Participações S.A.



Página do Diário Oficial certificada pela Imprensa Oficial do Estado de São Paulo em 25/04/2019 07:24:21
Nº do Série do Certificado: 25PFE224567962761A5P09E9145EC249PC9126E

Nº de Série do Certificado: 2FBFF231F67953761A5
[Ticket: 30718240] - www.imprensaoficial.com.br

CM HOSPITALAR S A

C.N.P.J. : 12.420.164/0001-57

Balancete em:

31/12/2018

A T I V O

ATIVO CIRCULANTE		R\$ 898.343.371,72
Caixa		R\$ 160,68
Bancos Conta Movimento		R\$ 11.948.425,51
Aplicação Financeira		R\$ 94.523.950,28
Bancos Contas de Cobrança		R\$ -
Titulos Vinc.Mercado Aberto		R\$ -
Estoques		R\$ 261.102.407,25
Clientes a Receber		R\$ 352.081.230,05
Tributos a Recuperar		R\$ 6.589.050,90
Despesas Antecipadas		R\$ 1.219.755,52
Outros Créditos - leasing - Outros créditos		R\$ 170.878.391,53
REALIZAVEL A LONGO PRAZO		R\$ 103.715.047,13
Direito Realizavel a Longo Prazo		R\$ 103.715.047,13
ATIVO PERMANENTE		R\$ 647.062.638,00
INVESTIMENTOS		R\$ 460.691.458,98
Outros Investimentos Permanentes		R\$ 460.691.458,98
IMOBILIZADO		R\$ 38.742.352,82
Imobilizado Bens em Operação - Custo		R\$ 63.147.049,61
Imobilizado Edificações		R\$ -
(-) Depreciação Acumulada		R\$ (24.404.696,79)
SOFTWARE/MARCAS		R\$ 147.628.826,20
Sistemas/Marcas e Patentes		R\$ 147.628.826,20
TOTAL DO ATIVO		R\$ 1.649.121.056,85

www.mafrahospitalar.com.br

Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727

D. Emp. Pref. Luiz Roberto Jabbali

CEP: 14072-055

Tel. (16) 3995-9401 | 2101-9401

tmk@mafrahospitalar.com.br

São Paulo - SP

Rua Ministro Jesuíno Cardoso, 454

Conjunto 42 - Vila Nova Conceição

CEP: 04544-050

Tel. (11) 3026-9401

tmksp@mafrahospitalar.com.br

Londrina - PR

Av. Tiradentes, 6640

Módulo 5 - Jardim Rosidler

CEP: 86072-000

Tel: (43) 3315-9401

tmklida@mafrahospitalar.com.br

Brasília - DF

Rod. DF-290, KM 7 - Lote 01/04

Galpão 02 Armz. 05/06/07

Santa Maria | CEP: 72.578-000

Tel: (61) 2104-3400 | 3247.4500

tmk.bra@mafrahospitalar.com.br

Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779

C. Emp. Isaac Newton Sala 702

Ilha do Leite | CEP: 50070-160

Tel: (81) 3771-0990

tmk.rec@mafrahospitalar.com.br

Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A

Módulo 26 a 30 - DIMIC

CEP: 75709-685

Tel: (64) 3221-0508



P A S S I V O		
		31/12/2018
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 596.385.908,52
Fornecedores de Mercadorias		R\$ 344.913.763,64
Fornecedores Outros		R\$ 4.756.751,13
Obrigações Fiscais		R\$ 41.968.052,52
Empréstimos e Financiamentos/Conta Gar		R\$ 45.157.107,46
Leasing e Consórcios		R\$ 1.061.946,61
Salários e Encargos Sociais		R\$ 1.953.522,93
Outras Provisões		R\$ 5.095.381,46
Outras Contas a Pagar		R\$ 151.479.382,77
PASSIVO EXIGIVEL A LONGO PRAZO		R\$ 698.139.256,93
Leasing		1.124.254,09
Empréstimos e Financiamentos/BNDES		555.636.492,65
Contingências		-
Outros		141.378.510,19
PATRIMONIO LIQUIDO		R\$ 354.595.891,40
Capital Social		R\$ 253.625.581,19
Lucros ou Prej Acumulados		85.172.569,60
Res capital p/ fut. Aum. capital		R\$ 11.700.550,10
Transação com acionista		R\$ (30.962.945,80)
Lucro do Exercicio		R\$ 35.060.136,31
DIST LUCROS		
TOTAL DO PASSIVO		R\$ 1.649.121.056,85

www.mafrahospitalar.com.br

Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727
D. Emp. Pref. Luiz Roberto Jábali
CEP: 14072-055
Tel: (16) 3995-9401 | 2101-9401
tmk@mafrahospitalar.com.br

São Paulo - SP

Rua Ministro Jesuíno Cardoso, 454
Conjunto 42 - Vila Nova Conceição
CEP: 04544-050
Tel: (11) 3026-9401
tmksp@mafrahospitalar.com.br

Londrina - PR

Ay Tiradentes, 6640
Módulo 5 - Jardim Rosicler
CEP: 86072-000
Tel: (43) 3315-9401
tmklida@mafrahospitalar.com.br

Brasília - DF

Rod. DF-290, KM 7 - Lote 01/04
Galpão 02 Armz. 05/06/07
Santa Maria | CEP: 72.578-000
Tel: (61) 2104-3400 | 3247.4500
tmk.bra@mafrahospitalar.com.br

Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779
C. Emp. Isaac Newton Sala 702
Ilha do Leite | CEP: 50070-160
Tel: (81) 3771-0990
tmk.rec@mafrahospitalar.com.br

Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A
Módulo 26 a 30 - DIMIC
CEP: 75709-685
Tel: (64) 3221-0508

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS – Código CNJ 06.870-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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 a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 75240207191727140235-2; Data: 02/07/2019 17:29:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AIT68321-IW34;

I. Váller Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular

Valor Total do Ato: R\$ 4,42

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


DEMONSTRATIVO DE RESULTADO APURADO EM:
31/12/2018

Vendas de Mercadoria		2.526.963.568,27
Receitas Financeiras		16.690.219,36
(-) Vendas Canceladas/Devolução de Vendas	R\$	33.051.295,82
(-) Impostos	R\$	353.307.495,93
(=) Receita Líquida Operacional	R\$	2.157.294.995,88
(-) Custo da Mercadorias Vendidas	R\$	1.891.036.772,85
(=) Lucro Bruto Operacional	R\$	266.258.223,03
(-) Despesas Administrativas	R\$	36.527.564,97
(-) Despesas de Operação	R\$	1.736.246,17
(-) Despesas da Área Comercial	R\$	60.735.471,81
(-) Despesas com Pessoal	R\$	37.295.941,40
(-) Impostos, Taxas e Contribuições	R\$	802.910,08
(-) Despesas Financeiras	R\$	53.590.029,87
(-) Outras Despesas Operacionais	R\$	23.865.916,07
(=) Lucro Líquido Operacional	R\$	51.704.142,66
(-) Despesas Não Operacionais	R\$	-
(+) Receitas Não Operacionais	R\$	-
(=) Lucro Antes do IR e CS	R\$	51.704.142,66
Provisão Impostos IRPJ e CSLL-Correntes	R\$	23.145.137,49
Provisão Impostos IRPJ e CSLL-Diferidos	R\$	(6.501.131,14)
(=) Lucro Líquido	R\$	35.060.136,31

Reconhecemos a exatidão do presente balanço e demonstrativo de resultado-encerrado em 31 de dezembro de 2018.

Guilherme Fonseca Goulart
CRC1SP/217.101/O-8
CPF/279.285.928-86

10º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL - SÃO PAULO
Maria Paula Pachá Monteiro da Silva - Tabeliã
Av. Jabaquara, 221 - Fone: 5583-3088 - Fax: ramal 102 - Cep 04045-000

Reconheço por semelhança as firmas de:
GUILHERME FONSECA GOULART

São Paulo, 01 de Julho de 2019 - Em Teste
138-RICARDO ALVES RIBEIRO - ESCRIVENTE
Valor Por Assinatura R\$6,25
Selo: 1033AB0145440

SOBREME A SEU SELO DE AUTENTICIDADE SEM EXEMPTAS OU RASURAS



Lúcio Flávio Bueno
Diretor de Operações
CPF: 855.987.046-68

www.mafrahospitalar.com.br

Ribeirão Preto - SP

Av. Luiz Maggioni, 2727
D. Emp. Pref. Luiz Roberto Jábali
CEP: 14072-055
Tel: (16) 3995-9401 | 2101-9401
tmk@mafrahospitalar.com.br

São Paulo - SP

Rua Ministro Jesuíno Cardoso, 454
Conjunto 12 - Vila Nossa Senhora Conceição
CEP: 04544-050
Tel: (11) 3026-9401
tmksp@mafrahospitalar.com.br

Londrina - PR

Av. Tiradentes, 6640
Módulo 5 - Jardim Rosidér
CEP: 86072-000
Tel: (43) 3315-9401
tmklida@mafrahospitalar.com.br

Brasília - DF

Rod. DF-290, KM7 - Lot 01/04
Galpão 02 Armz. 05/06/07
Santa Maria | CEP: 72.578-000
Tel: (61) 2104-3400 | 3247.4500
tmk.bra@mafrahospitalar.com.br

Recife - PE

Av. Agamenon Magalhães, 4779
C. Emp. Isaac Newton Sala 702
Ilha do Leite | CEP: 50.070-160
Tel: (81) 3771-0990
tmk.rec@mafrahospitalar.com.br

Catalão - GO

EX 3, SN / Q 9A
Módulo 26 a 30 - DIMIC
CEP: 75709-685
Tel: (64) 3221-0508





CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484

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: 75240207191727140235-4; Data: 02/07/2019 17:29:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AIT68319-7QIC;
I. Váller Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular
Valor Total do Ato: R\$ 4,42
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpj.jus.br>

Analise sumária de balanço

31/12/2018

CM HOSPITALAR S A

CNPJ: 12.420.164/0001-57

INDICE	CONTAS	ANO
LIQUIDEZ		
Corrente	AC/PC	1,51
Seca	(AC-E)/PC	1,07
Geral	AC+ANC/PC+PELP	1,27
Solvência geral	ATIVO TOTAL/PC + PNC	1,27
ENDIVIDAMENTO		
Ativo Total	(PC+PELP/AT)*100/100	0,78
Patrimônio Líquido	(PC+PELP/PL)*100	365,07
RENTABILIDADE		
Margem Operacional Bruta	(LB/VL)*100	12,34
Margem Operacional Líquida	(LO/VL)*100	2,40
Margem Líquida	(LL/VL)*100	-
Retorno Líquido Capital Proprio	(LL/PL)*100	-
Retorno Operacional Cap. Proprio	(LO/PL)*100	14,58
Retorno Líquido Invest. Total	(LL/AT)*100	-
Ebitda		4,22%
ATIVIDADES		
Desp. Financ. S/Vendas Líquidas	(DF/VL)*100	-
INDICADORES		
Vendas Brutas	R\$ 2.526.963.568,27	
Vendas Líquidas	R\$ 2.157.294.995,88	
Lucro Bruto	R\$ 266.258.223,03	
Lucro Operacional	R\$ 51.704.142,66	
Lucro Líquido/Prejuizo		
Patrimônio Líquido	R\$ 354.595.891,40	
Ativo Total	R\$ 1.649.121.056,85	

Ribeirão Preto, 31/12/2018.

Guilherme Fonseca Goulart
CRC1SP 217.101/O-8

Lúcio Flávio Bueno
Diretor de Operações
CPF: 855.987.046-68

10º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL - SÃO PAULO
Maria Paula Pachi Monteiro da Silva - Tabeliã
Av. Jabaquara, 221 - Fone: 5583-3098 - Fax: ramal 102 - Cep: 04045-000

Reconheço por semelhança as firmas de:

GUILHERME FONSECA GOULART

São Paulo, 01 de Julho de 2019 - Em Teste da Verdade

138-RICARDO ALVES RIBEIRO - ESCRIVENTE

Valor Por Assinatura R\$6,25

Selo: 1033AB0145441

ACORDAM DE COLOCAR O SELO DE AUTENTICIDADE SEM ENUNCIOS OU DESAURAS

Colégio Notarial do Brasil - Seção São Paulo

111153

FIRMA 1

1033AB0145441

www.mafrahospitalar.com.br

Ribeirão Preto - SP

São Paulo - SP

Londrina - PR

Brasília - DF

Recife - PE

Catalão - GO

Av. Luiz Maggioni, 2727

D. Emp. Pref. Luiz Roberto Jábali

CEP: 1402-055

Tel: (16) 3995-9401 | 2101-9401

tmk@mafrahospitalar.com.br

Rua Ministro Jesuíno Cardoso, 454

Conjunto 42 - Vila Nova Conceição

CEP: 04544-050

Tel: (11) 3026-9401

tmksp@mafrahospitalar.com.br

Av. Tiradentes, 6640

Módulo 5 - Jardim Rosidler

CEP: 86072-000

Tel: (43) 3315-9401

tmklda@mafrahospitalar.com.br

Rod. DF-290, KM 7 - Lote 01/04

Galpão 02 Armz. 05/06/07

Santa Maria | CEP: 72.578-000

Tel: (61) 2104-3400 | 3247.4500

tmk.bra@mafrahospitalar.com.br

Av. Agamenon Magalhães, 4779

C. Emp. Isaac Newton Sala 702

Ilha do Leite | CEP: 50070-160

Tel: (81) 3771-0990

tmk.rec@mafrahospitalar.com.br





REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

ESTADO DA PARAÍBA

CARTÓRIO AZEVÉDO 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 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 notariais 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.tjb.pj.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **03/07/2019 09:38:26 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1288234

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **02/07/2020 17:29:44 (hora local)**.

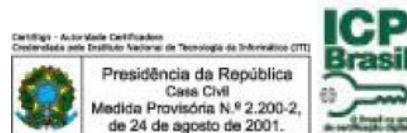
¹**Código de Autenticação Digital:** 75240207191727140235-1 a 75240207191727140235-6

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

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bb6253cfabe5bc155c3d9de66f3b2c78c477a44c7ef2b728ec2d753a0cb22da6158ec998e5f04921d22afdd6
7759db6e4e0d78dc0e6fd6139acd54552b617b4be





SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO DISTRITO FEDERAL



2019

CADASTRADO NO CRF SOB N°
3564

REGIONAL
DF

VALIDADE
31/03/2020

ROTA
0

AUTENTICAÇÃO
4bf915915998



RAZÃO/DENOMINAÇÃO SOCIAL
CM HOSPITALAR S/A

NOME DE FANTASIA
MAFRA HOSPITALAR

TIPO DE ESTABELECIMENTO
DISTRIBUIDORAS DE MEDIC. INSUMOS E DROGAS

NATUREZA DE ATIVIDADE
DISTRIBUIDORA

ENDEREÇO
DF-290 KM 7 LT 01/04 GALP 2 ARM 05/06/07 ED. SANTA MARIA BUSINESS

CNPJ
12.420.164/0009-04

LOCALIDADE
SANTA MARIA

CIDADE
BRASILIA - DF

HORÁRIO FUNCIONAMENTO

DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO
*****	08:00 as 18:00	*****				

RESPONSÁVEL(S) TÉCNICO(S)

TIPO INSCRIÇÃO	NOME						FUNÇÃO	SITUAÇÃO
F 8321	KARLA RODRIGUES DE ASSIS						DIRETOR TÉCNICO	CONTRATADO
DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA		SÁBADO	*****
*****	08:00 AS 13:00	08:00 AS 13:00	08:00 AS 13:00	08:00 AS 13:00	08:00 AS 13:00			*****
*****	15:00 AS 18:00	15:00 AS 18:00	15:00 AS 18:00	15:00 AS 18:00	15:00 AS 18:00			*****
F 5125	NATÁLIA BORGES RIBEIRO						ASSISTENTE TÉCNICO	CONTRATADO
DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA		SÁBADO	*****
*****	11:00 AS 15:00	11:00 AS 15:00	11:00 AS 15:00	11:00 AS 15:00	11:00 AS 15:00			*****

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO DISTRITO FEDERAL - CRF-DF

Brasília, 25 de Março de 2019.

GILCILENE MARIA DOS SANTOS EL CHAER
PRESIDENTE DO CRF-DF

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 registrado neste Conselho Regional de Farmácia, atendendo o que dispõem os artigos 22, parágrafo único e 24, da Lei no 3.820/60. Tratando-se de Farmácia e Drograria, certificamos que está autorizado a exercer sua atividade durante os horários estabelecidos nesse(s) Farmacêutico(s) Responsável(is) Técnico(s), de acordo com os

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 | www.azevedobastos.not.br - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5404

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6º Inc. II 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: 75242603191110170417-1; Data: 26/03/2019 11:16:17

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AIH12107-6F71;
Valor Total do Ato: R\$ 4,42
I. Váber Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

ESTADO DA PARAÍBA

CARTÓRIO AZEVÉDO 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 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 notariais 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.tjb.pj.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **26/03/2019 11:45:57 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1207079

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **26/03/2020 11:16:18 (hora local)**.

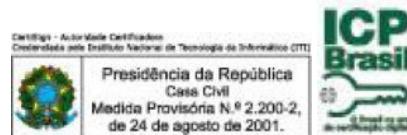
¹**Código de Autenticação Digital:** 75242603191110170417-1

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

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b5ec4a01c2c2ef3e400362cf8e5c7a6b31d621a66e2c1992bc4f2f108012c308458ec998e5f04921d22afdd6
7759db6e486e7486b700dbb9a04445596ab636c8a



ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos para os devidos fins, que a empresa CM HOSPITALAR S.A., situada à Trecho 01, Conjunto 10, Lote 20, Polo de Desenvolvimento JK, Brasília/DF, CEP 72549-550 inscrita no CNPJ sob o número 12.420.164/0009-04, é nossa fornecedora dos produtos/medicamentos abaixo, tratando-se de empresa idônea, que sempre cumpriu a contento com seus compromissos, não constando nada que a desabone.

Descrição	Marca	DataVenda	Quant. CX	NF	Quant. Unit.
ACICLOVIR 250MG (GEN) CX CX 50 F/A PO LIOF IV TEUTO	TEUTO	06/03/2018	6	92474	300
ACIDO ZOLEDRONICO (ZOLIBBS) 4MG F/A 5ML*	LIBBS	13/10/2017	20	51824	20
ACIDO ZOLEDRONICO (ZOLIBBS) 4MG F/A 5ML*	LIBBS	01/03/2018	20	91050	20
ACTILYSE (ALTEPLASE)50MG PO LIOF F/A + DIL 50ML	BOEHRINGER	09/03/2018	4	93960	4
ACTILYSE (ALTEPLASE)50MG PO LIOF F/A + DIL 50ML	BOEHRINGER	02/04/2018	3	1E+05	3
AFINITOR 5MG C/30 CPR*	NOVARTIS ONCO	21/11/2017	1	62245	30
AFINITOR 10MG C/30 CPR*	NOVARTIS ONCO	25/01/2018	1	80538	30
AFINITOR 10MG C/30 CPR*	NOVARTIS ONCO	26/02/2018	2	89435	60
AFINITOR 10MG C/30 CPR*	NOVARTIS ONCO	22/03/2018	2	97773	60
AGRASTAT 0,25MG/ML VIAL F/A 50ML	ASPEN	15/08/2017	3	35213	3
AGRASTAT 0,25MG/ML VIAL F/A 50ML	ASPEN	02/04/2018	1	1E+05	1
ALBUMINA 20% (ALBUREX) F/A 50ML	CSL BEHRING	01/12/2017	100	65446	100
ALBUMINA 20% (ALBUREX) F/A 50ML	CSL BEHRING	06/12/2017	220	66955	220
AMICACINA 500MG (GEN) C/50 AMP 2ML IM/IV	TEUTO	01/03/2018	4	91164	200
AMICACINA 500MG (GEN) C/50 AMP 2ML IM/IV	TEUTO	02/04/2018	3	1E+05	200
AMIODARONA (GEN) 150MG C/ 100 AMP 3ML	HIPOLABOR	15/08/2017	1	35141	100
AMIODARONA (GEN) 150MG C/ 100 AMP 3ML	HIPOLABOR	15/08/2017	5	35151	100
AMPICILINA 500 MG (CILINON) F/A + DIL 5 ML	BLAUSIEGEL	03/01/2017	200	5E+05	200
ANFOTERICINA B (ANFORICIN) 50MG C/25 PO LIOF FR+DIL 10ML (G)	CRISTALIA BIOLOGICA	29/09/2017	1	48232	25
AROMASIN 25MG C/30 DRG	WYETH	01/03/2018	12	91050	360
BARIOGEL GELEIA 100% SUSP.ORAL 150ML (MACA)	CRISTALIA	13/11/2017	10	59887	10
BENZETACIL 1.200.000UI C/50 F/A 4ML IM (DILUIDO)	EUROFARMA	02/04/2018	6	1E+05	30
BERIPLEX P/N F/A 500UI+ DIL20ML (G)	CSL BEHRING	13/09/2017	16	43129	16
BERIPLEX P/N F/A 500UI+ DIL20ML (G)	CSL BEHRING	20/12/2017	10	70999	10
BERIPLEX P/N F/A 500UI+ DIL20ML (G)	CSL BEHRING	09/03/2018	8	93960	8
BEROTEC GTS FR 20ML	BOEHRINGER	04/10/2017	120	49295	120
BICALUTAMIDA (GEN) 50MG C/28 CPR REV	ACCORD FARMACEUTICA	27/02/2018	5	90150	140



	ACCORD FARMACEUTICA				
BICALUTAMIDA (GEN) 50MG C/28 CPR REV		22/03/2018	5	97773	140
BICARBONATO DE SODIO 8,4% C/35 FR SIST.FECH. 250ML	HYPOFARMA	02/04/2018	3	1E+05	105
BRIDION 200MG C/10 F/A 2ML (100MG/ML)	SCHERING PLOUGH	11/01/2018	19	76270	190
BROMETO DE IPRATROPIO (GEN) 0,25MG/ML FR 20ML	TEUTO	27/02/2018	200	90170	200
BUSCOPAN (N-BUTIL ESCOP) 10MG C/ 20 DRAG	BOEHRINGER	26/12/2017	5	72248	100
BUSCOPAN (N-BUTIL ESCOP) 10MG C/ 20 DRAG	BOEHRINGER	05/01/2018	9	74637	100
BUSCOPAN 20MG/ML (N-BUTIL ESCOP) C/5 AMP 1ML	BOEHRINGER	14/09/2017	60	43970	300
BUSCOPAN 20MG/ML (N-BUTIL ESCOP) C/5 AMP 1ML	BOEHRINGER	10/11/2017	120	59532	600
BUSCOPAN 20MG/ML (N-BUTIL ESCOP) C/5 AMP 1ML	BOEHRINGER	16/02/2018	70	86797	350
BUSCOPAN 20MG/ML (N-BUTIL ESCOP) C/5 AMP 1ML	BOEHRINGER	09/03/2018	30	93942	150
BUSCOPAN 20MG/ML (N-BUTIL ESCOP) C/5 AMP 1ML	BOEHRINGER	02/04/2018	100	1E+05	500
BUSCOPAN COMPOSTO (N-BUTIL ESCOP DIP) C/3 AMP 5ML	BOEHRINGER	14/09/2017	834	43970	2502
BUSCOPAN COMPOSTO (N-BUTIL ESCOP DIP) C/3 AMP 5ML	BOEHRINGER	10/11/2017	700	59532	2100
BUSCOPAN COMPOSTO (N-BUTIL ESCOP DIP) C/3 AMP 5ML	BOEHRINGER	11/01/2018	500	76269	1500
BUSCOPAN COMPOSTO (N-BUTIL ESCOP DIP) C/3 AMP 5ML	BOEHRINGER	28/03/2018	299	99577	897
BUSCOPAN COMPOSTO (N-BUTIL ESCOP DIP) C/3 AMP 5ML	BOEHRINGER	28/03/2018	367	99512	1101
BUSCOPAN COMPOSTO (N-BUTIL ESCOP DIP) C/3 AMP 5ML	BOEHRINGER	02/04/2018	834	1E+05	2502
CAPTOPRIL (GEN) 50MG 30 CPR	EMS	18/04/2018	10	1E+05	300
CARVEDILOL (GEN) 6,25MG CX 30 CPR	EMS	09/03/2018	8	93942	240
CIPROFLOXACINA 400MG (CIPRO) 200ML FLEXIBAG	BAYER OL	13/01/2017	60	5E+05	60
CITARABINA (FAULDCITA) 1G F/A 10ML	LIBBS	16/02/2018	40	86815	40
CITARABINA (FAULDCITA) 1G F/A 10ML	LIBBS	08/03/2018	30	93139	30
CITARABINA 100MG (CITARAX) C/10 F/A 5ML* (GEN)	BLAUSIEGEL	18/01/2018	3	78620	30
CLEXANE (ENOXIPARINA) 20MG C/10 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	11/08/2017	46	34400	460
CLEXANE (ENOXIPARINA) 20MG C/10 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	15/09/2017	50	43987	500
CLEXANE (ENOXIPARINA) 20MG C/10 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	13/10/2017	55	51848	550
CLEXANE (ENOXIPARINA) 20MG C/10 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	11/01/2018	40	76328	400
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	11/08/2017	150	34400	1500
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	29/08/2017	50	38928	500
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	13/09/2017	100	43156	1000
CLEXANE (ENOXIPARINA) 10MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	15/09/2017	240	43987	2400
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	13/10/2017	194	51848	1940
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	11/01/2018	190	76328	1900
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	16/02/2018	220	86774	2200
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	09/03/2018	160	93943	1600



CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	14/03/2018	3	95169	30
CLEXANE (ENOXIPARINA) 40MG C/10 SER SAF LOOK OL	SANOFI AVENTIS	02/04/2018	200	1E+05	2000
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	11/08/2017	150	34400	300
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	29/08/2017	150	38928	300
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	15/09/2017	100	43987	200
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	13/10/2017	180	51848	360
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	10/11/2017	150	59522	300
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	06/12/2017	100	66956	200
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	11/01/2018	150	76328	300
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	16/02/2018	180	86774	360
CLEXANE (ENOXIPARINA) 60MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	21/03/2018	100	97301	200
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	04/09/2017	85	40870	170
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	15/09/2017	45	43987	90
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	13/10/2017	80	51848	160
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	10/11/2017	86	59511	172
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	06/12/2017	90	66956	180
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	11/01/2018	105	76328	210
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	16/02/2018	130	86774	260
CLEXANE (ENOXIPARINA) 80MG C/2 SER SAFETY LOOK OL	SANOFI AVENTIS	09/03/2018	130	93943	260
CLONIDIN 150MCG/ML C/30 AMP STERILE PACK 1ML*	CRISTALIA	14/09/2017	5	43970	150
CLORIDRATO DE TOPOTECANA 4MG F/A 5ML	ACCORD FARMACEUTICA	22/02/2018	1	88904	1
CLORIDRATO DE TOPOTECANA 4MG F/A 5ML	ACCORD FARMACEUTICA	26/02/2018	1	89434	1
CLORIDRATO DE TOPOTECANA 4MG F/A 5ML	ACCORD FARMACEUTICA	27/02/2018	4	90123	4
COLISTIMETATO DE SODIO 1.000.000 UI CX 10 F/A	ABL	10/01/2017	1	5E+05	10
COLISTIMETATO DE SODIO 1.000.000 UI CX 10 F/A	ABL	03/02/2017	4	5E+05	10
COLISTIMETATO DE SODIO 1.000.000 UI CX 10 F/A	ABL	16/04/2018	4	1E+05	10
COMPLEXO B (HYPLEX -B) C/100 AMP VD AMB 2ML	HYPOFARMA	16/02/2018	2	86797	200
COMPLEXO B (HYPLEX -B) C/100 AMP VD AMB 2ML	HYPOFARMA	02/04/2018	1	1E+05	200
DALINVI 100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML (G)	JANSSEN-CILAG	13/10/2017	10	51824	10
DALINVI 100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML (G)	JANSSEN-CILAG	06/11/2017	10	57705	10
DALINVI 100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML (G)	JANSSEN-CILAG	22/02/2018	10	88652	10
DALINVI 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML (G)	JANSSEN-CILAG	13/10/2017	10	51824	10
DALINVI 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML (G)	JANSSEN-CILAG	06/11/2017	10	57705	10
DALINVI 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML (G)	JANSSEN-CILAG	02/02/2018	8	83347	10

DALINVI 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML (G)	JANSSEN-CILAG	01/03/2018	4	91050	10
DALINVI 400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML (G)	JANSSEN-CILAG	14/03/2018	12	94918	10
DEPAKENE 500MG C/50 CPR (C1)	ABBOTT	22/09/2017	2	46058	100
DESLANOSIDEO (DESLANOL) C/50 AMP 2ML (0,2MG/ML)	UNIAO QUIMICA	14/09/2017	1	43970	1
DESMOPRESINA ACET. (GEN) SPRAY NASAL FR 2,5 ML	BERGAMO	15/08/2017	3	35151	3
DESMOPRESINA ACET. (GEN) SPRAY NASAL FR 2,5 ML	BERGAMO	17/10/2017	6	52711	6
DEXMEDETOMIDINA CLOR. (C1) 2ML (GEN) C/5 FR	HOSPIRA	12/01/2017	1	5E+05	5
DIMORF (A1) LC 30MG (MORFINA) C/60 CAPS*	CRISTALIA	16/02/2018	1	86815	60
DIPRIVAN (C1) PFS 1% (PROPOFOL) 50ML X 1 SER (G)	ASTRAZENECA	09/03/2018	10	93960	10
DOPACRIS SOL. INJ. 5MG/ML C/10 AMP X 10ML	CRISTALIA	26/12/2017	5	72248	50
DRAMIN B6 DL C/100 AMP 10ML IV	TAKEDA	07/03/2018	21	92923	2100
DRAMIN B6 DL C/100 AMP 10ML IV	TAKEDA	06/04/2018	12	1E+05	1200
DUOVENT N AER INAL ORAL 10ML 200 DOSES +BOCAL	BOEHRINGER	19/09/2017	20	44828	20
DUROGESIC D-TRANS (A1) 25 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	15/08/2017	20	35016	100
DUROGESIC D-TRANS (A1) 25 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	14/09/2017	12	43946	60
DUROGESIC D-TRANS (A1) 25 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	13/10/2017	8	51868	40
DUROGESIC D-TRANS (A1) 25 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	10/11/2017	16	59533	80
DUROGESIC D-TRANS (A1) 25 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	06/12/2017	14	66942	70
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	15/08/2017	4	35282	20
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	15/08/2017	1	35213	5
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	14/09/2017	14	43946	70
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	13/10/2017	8	51828	40
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	10/11/2017	6	59533	30
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	06/12/2017	12	66942	60
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	07/02/2018	7	84492	35
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	16/02/2018	5	86789	25
DUROGESIC D-TRANS (A1) 50 MCG C/5 ADESIVOS	JANSSEN-CILAG	21/02/2018	16	88505	80
EFEDRIN (C1) 50MG/ML 01ML C/100AMP	CRISTALIA	28/03/2018	2	99513	200
ELIGARD (LEUPRORRELINA) 22,5MG SERING PRE. +DIL (G)*	ZODIAC	21/09/2017	5	45962	5
EMEND 1 CAPS C/125MG / 2 CAPS C/80MG	MERCK SHARP E DOHME	17/11/2017	2	61350	4
ENCRISE 20 U/ML C/10 AMP 1ML	BIO LAB	16/02/2018	10	86797	100
ENCRISE 20 U/ML C/10 AMP 1ML	BIO LAB	02/04/2018	5	1E+05	50
EPREX PROTECS 4.000UI C/6 SER.PREENC 0,4 ML (G)	JANSSEN-CILAG	14/09/2017	4	43970	24
EPREX PROTECS 4.000UI C/6 SER.PREENC 0,4 ML (G)	JANSSEN-CILAG	13/10/2017	5	51867	30
EPREX PROTECS 4.000UI C/6 SER.PREENC 0,4 ML (G)	JANSSEN-CILAG	07/11/2017	5	58067	30

EPREX PROTECS 4.000UI C/6 SER.PREENC 0,4 ML (G)	JANSSEN-CILAG	10/11/2017	9	59533	54
EPREX PROTECS 4.000UI C/6 SER.PREENC 0,4 ML (G)	JANSSEN-CILAG	16/02/2018	7	86744	42
EPREX PROTECS 10.000UI C/6 SERINGAS 1,0ML (G)	JANSSEN-CILAG	15/09/2017	2	44033	12
EPREX PROTECS 10.000UI C/6 SERINGAS 1,0ML (G)	JANSSEN-CILAG	20/11/2017	5	61888	30
EPREX PROTECS 40.000UI SER.PREENC 1,0 ML (G)	JANSSEN-CILAG	15/09/2017	6	44033	36
EPREX PROTECS 40.000UI SER.PREENC 1,0 ML (G)	JANSSEN-CILAG	19/09/2017	4	45010	24
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	14/09/2017	20	43964	1200
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	13/10/2017	60	51867	3600
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	07/12/2017	25	67201	1500
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	11/01/2018	53	76415	3180
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	18/01/2018	22	78644	1320
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	18/01/2018	38	78367	2280
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	22/02/2018	20	88861	1200
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	09/03/2018	15	93942	900
FORASEQ 12/400MCG C/60+60CAP+ INALADOR	NOVARTIS	02/04/2018	60	1E+05	3600
HEPA-MERZ 3G C/10 ENV 5G	BIO LAB	30/10/2017	2	56216	20
HEPA-MERZ 3G C/10 ENV 5G	BIO LAB	08/12/2017	2	67805	20
HEPA-MERZ 3G C/10 ENV 5G	BIO LAB	14/12/2017	2	69094	20
HEPA-MERZ 3G C/10 ENV 5G	BIO LAB	15/12/2017	3	69851	30
HIDROCORTISONA 500MG (CORTISONAL) 50F/A S/DIL	UNIAO QUIMICA	02/04/2018	8	1E+05	400
HIOSCINA COMPOSTA (HIOSPAN) C/120 AMP 5ML	TEUTO	23/02/2018	18	89054	2160
HYPNOMIDATE (C1) 2MG/ML C/5 AMP 10ML	JANSSEN-CILAG	13/10/2017	2	51828	10
IMBRUVICA (IBRUTINIB) 140 MG CX 90 CAPS	JANSSEN-CILAG	03/02/2017	2	5E+05	180
IMBRUVICA (IBRUTINIB) 140 MG CX 90 CAPS	JANSSEN-CILAG	16/08/2017	1	35631	90
IMBRUVICA (IBRUTINIB) 140 MG CX 90 CAPS	JANSSEN-CILAG	30/08/2017	1	39459	90
IMBRUVICA (IBRUTINIB) 140 MG CX 90 CAPS	JANSSEN-CILAG	06/11/2017	1	57705	90
IMUNOGLOBULIN 50 MG/ML C/ F/A 100ML (G)	BLAUSIEGEL	10/11/2017	40	59533	40
IMUNOGLOBULIN 50 MG/ML C/ F/A 100ML (G)	BLAUSIEGEL	23/11/2017	50	63240	50
IMUNOGLOBULIN 50 MG/ML C/ F/A 100ML (G)	BLAUSIEGEL	07/12/2017	20	67218	20
IMUNOGLOBULIN 50 MG/ML C/ F/A 100ML (G)	BLAUSIEGEL	20/12/2017	50	70999	50
IMUNOGLOBULIN 50 MG/ML C/ F/A 100ML (G)	BLAUSIEGEL	08/02/2018	120	85064	120
INSULINA HUMANA (INSUNORM N) (G) 100UI NPH-	ASPEN	09/03/2018	10	93960	10
INSULINA LANTUS 100UI/ML F/A 10ML (G)	SANOFI-AVENTIS	14/09/2017	15	43946	15
INSULINA LANTUS 100UI/ML F/A 10ML (G)	SANOFI-AVENTIS	13/10/2017	12	51868	12
INVANZ 1G IM/IV C/01 F/A 20ML	MERCK SHARP E DOHME	16/08/2017	210	35442	210

IRINOTECANO (TREBYXAN) 100MG 5ML FRS/AMP*	BERGAMO	08/02/2018	30	85052	30
IRINOTECANO (TREBYXAN) 40MG 2ML FRS/AMP*	BERGAMO	08/02/2018	20	85052	20
IRINOTECANO (TREBYXAN) 40MG 2ML FR5/AMP*	BERGAMO	23/03/2018	20	98008	20
ISOSSORBIDA MONON. C/50 AMP 1ML (10MG/ML)	BIO LAB	16/02/2018	2	86797	100
KANAKION MM 10MG C/5 AMP VD AMBAR 1ML (G)	ROCHE	13/10/2017	4	51828	20
KANAKION MM PED. 2MG C/5 AMP 0,2ML C/DOSADOR(G)	ROCHE	15/08/2017	54	35282	270
KANAKION MM PED. 2MG C/5 AMP 0,2ML C/DOSADOR (G)	ROCHE	13/11/2017	32	60036	160
KANAKION MM PED. 2MG C/5 AMP 0,2ML C/DOSADOR (G)	ROCHE	11/01/2018	32	76270	160
KANAKION MM PED. 2MG C/5 AMP 0,2ML C/DOSADOR (G)	ROCHE	16/02/2018	42	86744	210
KANAKION MM PED. 2MG C/5 AMP 0,2ML C/DOSADOR (G)	ROCHE	09/03/2018	24	93960	120
KANAKION MM PED. 2MG C/5 AMP 0,2ML C/DOSADOR (G)	ROCHE	02/04/2018	36	1E+05	180
KEYTRUDA 100MG FR 4ML (G)	MERCK SHARP E DOHME	06/12/2017	16	66905	16
KEYTRUDA 100MG FR 4ML (G)	MERCK SHARP E DOHME	28/12/2017	22	72894	22
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	15/08/2017	200	35141	200
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	15/08/2017	800	35151	800
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	14/09/2017	600	43970	600
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	13/10/2017	500	51847	500
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	10/11/2017	420	59532	420
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	11/01/2018	320	76269	320
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	21/02/2018	400	88391	400
KLARICID IV 500MG F/A PO LIOFILIZADO	ABBOTT	02/04/2018	220	1E+05	220
LANEXAT (C1) 0,5MG/5ML CX 5 AMP	ASPEN	19/09/2017	10	45010	50
LANEXAT (C1) 0,5MG/5ML CX 5 AMP	ASPEN	16/10/2017	6	52193	30
LANVIS 40MG C/25 CPR*	ASPEN	18/01/2018	2	78616	10
LASIX C/5 AMP 2ML	SANOFI-AVENTIS	14/09/2017	760	43964	3800
LEUCOVORINA (FAULDLEUCO) 300MG/30 ML (G)	LIBBS	17/11/2017	60	61350	60
METALYSE 40MG F/A SERINGA PRE CARREGADA 08ML	BOEHRINGER	18/08/2017	4	36330	4
METILPREDNISOLONA (UNIMEDROL) 125MG FR +DIL	UNIAO QUIMICA	29/03/2018	50	99886	50
METOCLOPRAMIDA 10MG (GEN) C/120 AMP 2ML VD	TEUTO	15/08/2017	4	35141	480
METOCLOPRAMIDA 10MG (GEN) C/120 AMP 2ML VD	TEUTO	15/08/2017	1	35151	480
METOTREXATO SOD. 2,5MG (METREXATO) C/24 COMP*	BLAUSIEGEL	04/10/2017	4	49392	96
METOTREXATO SOD. 2,5MG (METREXATO) C/24 COMP*	BLAUSIEGEL	10/01/2018	3	75753	72
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	15/08/2017	48	35141	48
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	15/08/2017	192	35151	192



MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	14/09/2017	60	43964	60
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	13/10/2017	108	51847	108
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	10/11/2017	36	59532	36
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	11/01/2018	36	76415	36
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	18/01/2018	36	78367	36
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	16/02/2018	132	86797	132
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	09/03/2018	120	93942	120
MOXIFLOXACINO (AVALOX) 400MG 250ML FLEXIBAG	BAYER OL	02/04/2018	60	1E+05	60
NARCAN (C1) 0,4MG (NALOXONA) C/10 AMP 1ML	CRISTALIA	13/10/2017	1	51828	10
NEULASTIM 10MG/ML 0,6ML SER. PREENCHIDA (G)	AMGEN	16/03/2018	15	95917	15
NEULASTIM 10MG/ML 0,6ML SER. PREENCHIDA (G)	AMGEN	28/03/2018	15	99271	15
NORIPURUM EV 100MG C/5 AMP 5ML (G) (HIDROXIDO DE FERRO III)	TAKEDA	14/09/2017	46	43946	230
NORIPURUM EV 100MG C/5 AMP 5ML (G) (HIDROXIDO DE FERRO III)	TAKEDA	13/10/2017	40	51828	200
NORIPURUM EV 100MG C/5 AMP 5ML (G) (HIDROXIDO DE FERRO III)	TAKEDA	10/11/2017	12	59533	60
NORIPURUM EV 100MG C/5 AMP 5ML (G) (HIDROXIDO DE FERRO III)	TAKEDA	09/03/2018	24	93960	120
NORIPURUM EV 100MG C/5 AMP 5ML (G) (HIDROXIDO DE FERRO III)	TAKEDA	02/04/2018	30	1E+05	150
NOVALGINA INJ C/50 AMP 2ML	SANOFI-AVENTIS	29/09/2017	160	48048	8000
NOVALGINA INJ C/50 AMP 2ML	SANOFI-AVENTIS	13/10/2017	144	51847	7200
NOVALGINA INJ C/50 AMP 2ML	SANOFI-AVENTIS	14/11/2017	188	60260	9400
ROCEFEN 1G IV F/A PO ESTERIL LIOF + DIL 10ML	ROCHE	14/09/2017	1800	43970	1800
ROCEFEN 1G IV F/A PO ESTERIL LIOF + DIL 10ML	ROCHE	16/02/2018	1500	86797	1500
ROCEFEN 1G IV F/A PO ESTERIL LIOF + DIL 10ML	ROCHE	09/03/2018	1400	93942	1400
SIMETICONA 75MG/ML (GEN) GTS FR 10ML	HIPOLABOR	18/01/2018	600	78646	600
TAZOCIN (TAZOBACTAM+PIPERACILINA) 4,5G C/1 F/A	WYETH	05/10/2017	1018	49513	1018
TEICOPLANINA (TARGOCID) 400MG FR	SANOFI AVENTIS	11/08/2017	300	34400	300
TEICOPLANINA (TARGOCID) 400MG FR	SANOFI AVENTIS	13/10/2017	130	51848	130
XTANDI (ENZALUTAMIDA)40 MG CX 120 CPS	ASTELLAS	13/10/2017	3	51928	360
XTANDI (ENZALUTAMIDA)40 MG CX 120 CPS	ASTELLAS	22/11/2017	1	62486	120
XTANDI (ENZALUTAMIDA)40 MG CX 120 CPS	ASTELLAS	06/12/2017	1	66841	120
XTANDI (ENZALUTAMIDA)40 MG CX 120 CPS	ASTELLAS	04/01/2018	1	74123	120
XTANDI (ENZALUTAMIDA)40 MG CX 120 CPS	ASTELLAS	21/02/2018	1	88319	120
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	24/08/2017	2	37895	240
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	08/09/2017	4	41939	480



ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	04/10/2017	3	49392	360
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	26/10/2017	4	55321	480
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	22/11/2017	4	62795	480
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	20/12/2017	5	71152	600
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	18/01/2018	5	78616	600
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	26/02/2018	5	89435	600
ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR	JANSSEN-CILAG	08/03/2018	5	93139	600
TOTAL EM UNIDADES					113.579

Por ser expressão da verdade, firmámos a presente declaração.

Brasília, 23 de Abril de 2018

G. Coelho
MEDICO TRAUMATOLOGISTA /
Geraldo Coelho de Lima
Chave de Câmpora
Mat: 5397



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

ESTADO DA PARAÍBA

CARTÓRIO AZEVÉDO 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 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 notariais 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 **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **23/05/2019 13:56:51 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1247337

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **15/05/2020 09:08:41 (hora local)**.

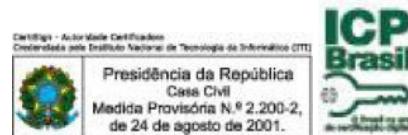
¹**Código de Autenticação Digital:** 75241505190903450340-1 a 75241505190903450340-8

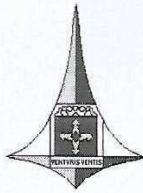
²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b2fd502a0f620f83e7a26043593e77d26cf17e421abd52c800d08e50b27e5eeb558ec998e5f04921d22afdd6
7759db6e456990390ea338d0ecafe6dd2b37c7d38





GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA DE LOGÍSTICA
DIRETORIA DE LOGÍSTICA
GERÊNCIA DE ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO
DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA SAÚDE

A.C.F. Nº 003/2020

Brasília, 12 de fevereiro de 2020.

ATESTADO DE CAPACIDADE DE FORNECIMENTO

Atestamos para os devidos fins, que até a presente data, de acordo com levantamentos feitos pela GADMLAB/DLOG/SULOG/SES, a empresa CM HOSPITALAR S/A, inscrita no CNPJ nº 12.420.164/0009-04, cumpriu com a entrega total do quantitativo estabelecidos com a SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE/DF, CNPJ Nº 00.394.700/0001-08, no fornecimento dos materiais/produtos, constantes nas Notas de Empenhos descritas abaixo:

PRODUTO: DAPTOMICINA PO LIOFILO INJETAVEL 500 MG FRASCO AMPOLA

CÓDIGO: 23032

QUANTIDADE (CP)	EMPELHO	PROCESSO
1730	2019NE00554	00060-00009217/2019-80

PRODUTO: ERTAPENEM PO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL 1 G FRASCO AMPOLA

CÓDIGO: 90263

QUANTIDADE (FA)	EMPELHO	PROCESSO
5371	2019NE02127	00060-00052640/2019-08

PRODUTO: ERTAPENEM PO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL 1 G FRASCO AMPOLA

CÓDIGO: 90263

QUANTIDADE (FA)	EMPELHO	PROCESSO
6610	2019NE04412	00060-00214011/2019-70

PRODUTO: CONCENTRADO DE FATOR IX RECOMBINANTE ISENTO DE ALBUMINA 250UI PO LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL FRASCO AMPOLA + DILUENTE

CÓDIGO: 14876

Parque de Apoio da SES-DF





GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA DE LOGÍSTICA
DIRETORIA DE LOGÍSTICA
GERÊNCIA DE ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO
DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA SAÚDE

PRODUTO: CONCENTRADO DE FATOR IX RECOMBINANTE ISENTO DE ALBUMINA 500UI PO
LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL FRASCO AMPOLA + DILUENTE

CÓDIGO: 14878

PRODUTO: CONCENTRADO DE FATOR IX RECOMBINANTE ISENTO DE ALBUMINA 1000UI PO
LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL FRASCO AMPOLA + DILUENTE

CÓDIGO: 14881

QUANTIDADE (FA)	EMPENHO	PROCESSO
265000	2019NE06885	
317000		00060-00239300/2019-81
368000		

PRODUTO: ERTAPENEM PO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL 1 G FRASCO AMPOLA

CÓDIGO: 90263

QUANTIDADE (FA)	EMPENHO	PROCESSO
4142	2019NE010412	00060-00320921/2019-9

PRODUTO: DAPTOMICINA PO LIOFILO INJETAVEL 500 MG FRASCO AMPOLA

CÓDIGO: 23032

QUANTIDADE (FA)	EMPENHO	PROCESSO
998	2019NE011017	00060-00440020/2019-14

PRODUTO: ERTAPENEM PO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL 1 G FRASCO AMPOLA

CÓDIGO: 90263

QUANTIDADE (FA)	EMPENHO	PROCESSO
998	2019NE000223	00060-00523408/2019-50

Carmem Solange
CARMEM SOLANGE ALVES DE ARAÚJO
GADMLAB/DLOG/SULOG/SES
Matrícula: 195.176-9
Gerente

Parque de Apoio da SES-DF

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484
E TABELIONATO DE NOTAS – Código CNJ 06.870-0
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: 75241202201719200828-2; Data: 12/02/2020 17:20:44

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AJT24362-K38M;
I. Váller Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular
Valor Total do Ato: R\$ 4,56
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVÉDO 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 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 notariais 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.tpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **12/02/2020 17:24:28 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1461487

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **12/02/2021 17:20:45 (hora local)**.

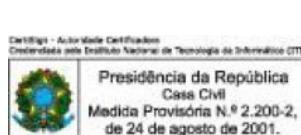
¹**Código de Autenticação Digital:** 75241202201719200828-1 a 75241202201719200828-2

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bde5b378ca27e440adfb334b195d3c93a3175609938e7f839bfb73e814a3b01a058ec998e5f0492
1d22afdd67759db6e44860c3b4d7a2147995e188caf5f83ae1



Emissão do Documento

18/02/2019 14:43:48

DADOS DA EMPRESA**Consulta por QR Code****Nome da Empresa:**

CM HOSPITALAR S.A.

Endereço do Empreendimento:RODOVIA DF-290, KM 7, S/N, SANTA MARIA, RA SANTA MARIA, 72578000,
BRASILIA, LOTE 01/04 GALPA002 ARMZ 05/06/07**Número de Registro:** **CNPJ:**

53900363537 12.420.164/0009-04

Inscrição Estadual:**Natureza Jurídica:** SOCIEDADE ANONIMA FECHADA**Porte da Empresa:** OUTROS**MEI:** NÃO**PARECER DA VIABILIDADE****Área Utilizada (m²):**

5676,46

Área Total Edificação (m²):

5676,46

Utiliza área Pública:

() Sim (X) Não

Executa música ao vivo, mecanizada e/ou eletrônica:

() Sim (X) Não

Dias de **Horário**

Segunda-Feira	08:00h às 18:00h
Terça-Feira	08:00h às 18:00h
Quarta-Feira	08:00h às 18:00h
Quinta-feira	08:00h às 18:00h
Sexta-Feira	08:00h às 18:00h

Atividade Principal

- 4644-3/01 Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

Atividades Secundárias

- 4645-1/01 Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios
- 4664-8/00 Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar
- 4693-1/00 Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios
- 4646-0/02 Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal
- 4649-4/08 Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar

Emissão do Documento

18/02/2019 14:43:48

- 4637-1/99 Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente
- 5211-7/99 Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis
- 4618-4/01 Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria
- 8211-3/00 Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo
- 4930-2/02 Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional
- 4930-2/01 Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal

LICENCIAMENTO DAS ATIVIDADES
AGÊNCIA DE FISCALIZAÇÃO DO DISTRITO FEDERAL - AGEFIS
Atividades Licenciadas

CNAE	Descrição	Validade
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	13/06/2023
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios	13/06/2023
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar	13/06/2023
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios	13/06/2023
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal	13/06/2023
4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar	13/06/2023
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente	13/06/2023
5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis	13/06/2023
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria	13/06/2023
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo	13/06/2023
4930-2/02	Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional	13/06/2023
4930-2/01	Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal	13/06/2023

CORPO DE BOMBEIROS MILITAR DO DISTRITO FEDERAL - CBMDF
Atividades Licenciadas

CNAE	Descrição	Validade
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	13/06/2023
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios	13/06/2023
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar	13/06/2023
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios	13/06/2023
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal	13/06/2023
4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar	13/06/2023
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente	13/06/2023

Emissão do Documento

18/02/2019 14:43:48

5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis	13/06/2023
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria	13/06/2023
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo	13/06/2023
4930-2/02	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional	13/06/2023
4930-2/01	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal	13/06/2023

INSTITUTO BRASÍLIA AMBIENTAL - IBRAM**Atividades Licenciadas**

CNAE	Descrição	Validade
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	13/06/2023
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios	13/06/2023
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar	13/06/2023
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios	13/06/2023
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal	13/06/2023
4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar	13/06/2023
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente	13/06/2023
5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis	13/06/2023
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria	13/06/2023
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo	13/06/2023
4930-2/02	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional	13/06/2023
4930-2/01	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal	13/06/2023

SUBSECRETARIA DO SISTEMA DE DEFESA CIVIL - SUSDEC**Atividades Licenciadas**

CNAE	Descrição	Validade
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	26/07/2018
5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis	13/06/2023
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria	13/06/2023
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo	13/06/2023
4930-2/02	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional	13/06/2023
4930-2/01	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal	13/06/2023
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios	26/07/2018
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar	26/07/2018
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem	26/07/2018

Emissão do Documento

18/02/2019 14:43:48

	predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios	
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal	26/07/2018
4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar	26/07/2018
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente	26/07/2018

VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO DISTRITO FEDERAL - VISADF**Atividades Licenciadas**

CNAE	Descrição	Validade
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	25/07/2019
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios	13/06/2021
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal	13/06/2021
4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar	13/06/2021
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria	13/06/2021
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios	25/07/2019
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar	25/07/2019
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente	25/07/2019
5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis	25/07/2019

Atividades Dispensadas de Licenciamento

CNAE	Descrição
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo
4930-2/02	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional
4930-2/01	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal

POLÍCIA CIVIL DO DISTRITO FEDERAL - PCDF**Atividades Dispensadas de Licenciamento**

CNAE	Descrição
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal

Emissão do Documento

18/02/2019 14:43:48

4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente
5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo
4930-2/02	Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional
4930-2/01	Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal

**SECRETARIA DE ESTADO DA AGRICULTURA, ABASTECIMENTO E
DESENVOLVIMENTO RURAL - SEAGRI****Atividades Dispensadas de Licenciamento**

CNAE	Descrição
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal
4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar
5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo
4930-2/02	Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional
4930-2/01	Transporte rodoviario de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente

Emissão do Documento

18/02/2019 14:43:48

SECRETARIA DE ESTADO DE EDUCAÇÃO DO DISTRITO FEDERAL - SEEDF**Atividades Dispensadas de Licenciamento**

CNAE	Descrição
4644-3/01	Comercio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
4645-1/01	Comercio atacadista de instrumentos e materiais para uso medico, cirurgico, hospitalar e de laboratorios
4664-8/00	Comercio atacadista de maquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-medico-hospitalar
4693-1/00	Comercio atacadista de mercadorias em geral, sem predominancia de alimentos ou de insumos agropecuarios
4646-0/02	Comercio atacadista de produtos de higiene pessoal
4649-4/08	Comercio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservacao domiciliar
4637-1/99	Comercio atacadista especializado em outros produtos alimenticios nao especificados anteriormente
5211-7/99	Depositos de mercadorias para terceiros, exceto armazens gerais e guarda-moveis
4618-4/01	Representantes comerciais e agentes do comercio de medicamentos, cosmeticos e produtos de perfumaria
8211-3/00	Servicos combinados de escritorio e apoio administrativo
4930-2/02	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, intermunicipal, interestadual e internacional
4930-2/01	Transporte rodoviaro de carga, exceto produtos perigosos e mudancas, municipal

VENTVRIS VENTIS



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Núcleo de Inspeção de Santa Maria

LICENÇA SANITÁRIA Nº MED.00014-19

1. Identificação do Licenciado:

(Razão Social/Profissional Autônomo)

CM HOSPITALAR S.A

(CNPJ/CPF)

(CNES)

(CEP)

12.420.164/0009-04

72.578-000

(Endereço Completo)

ROD. DF 290, KM 07, LOTES 01/04 ARMAZENS 05,06 e 07, SANTA MARIA-DF

2. Atividades Econômicas Aprovadas (CNAE/detalhamento):

46.44-3-01 – COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO

46.18-4-01, 46.37-1-99, 46.45-1-01, 46.46-0-02, 46.49-4-08, 46.64-8-00, 46.93-1-00, 49.30-2-01, 49.30-2-02, 52.11-7-99 e 82.11-3-00

3. Quadro de Responsabilidade Técnica:

(Nome)	(Formação)	(Especialidade)	(Conselho/Nº Inscrição)
KARLA RODRIGUES DE ASSIS	FARMACÉUTICA	*****	CRF/DF 8321
NATÁLIA BORGES RIBEIRO	FARMACEUTICA	CLINICA E INDUSTRIA	CRF/DF 5125

4. Atividades terceirizadas:

(Área)	(Nome)	(CNPJ)	(Nº Licença Sanitária)
COLETA E TRATAMENTO DE RESÍDUOS	BELFORT GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS LTDA	10.865.146/0001-53	2330/2013

5. Autorizações específicas:

(Atividade autorizada)	(Ato autorizatório)
ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR MEDICAMENTOS	MS: 1.08879-8
ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR COSMÉTICOS	MS: 2.05838-5
ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR SANTEANTES DOMISSANITARIO	MS: 3.04743-8
ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR CORRELATOS	MS: 8.07439-9
ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR MEDICAMENTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL	MS: 1.16816-4
TRANSPORTAR MEDICAMENTO, CORRELATOS, SANTEANTES DOMISSANITÁRIO, MEDICAMENTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL E COSMÉTICOS.	MS: 1.08879.8

6. Condicionantes ao licenciamento:

7. Outras informações e observações:

Alteração do responsável técnico da LSA de 2018.

Inclusão de atividade: Transportar Medicamento. Autorização MS 1.08879.8, DOU N° 82 PÁG. 44 DE 02/05/2016.

Esta Licença deve ser afixada em local visível ao público.

É válida por 01 ano a partir da data de sua emissão, exceto nos casos previsto em Lei. A renovação deve ser requerida com antecedência de até 60 dias.

As alterações nos dados informados no processo de licenciamento sanitário deverão ser comunicadas à Vigilância Sanitária do Distrito Federal, configurando infração sanitária sua omissão.

Egnaldo Domingos de Aragão

Analista de Política Pública e
Gestão Governamental
Vigilância Sanitária / DF

Matr. 140122 Servidor Responsável

Brasília, 25 de abril de 2019.

(Autoridade Sanitária Competente)

CARTÓRIO AZEVÉDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 58030-000 - Tel.: (83) 3244-5404 - Fax: (83) 3244-5484
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. II 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: 75242905191722430338-1; Data: 29/05/2019 17:26:08
Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AIO61823-TL85;
Valor Total do Ato: R\$ 4,42
I. Váber Azevêdo de Miranda Cavalcante
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

ESTADO DA PARAÍBA

CARTÓRIO AZEVÉDO 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 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 notariais 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.tjb.pj.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **CM HOSPITALAR SA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **CM HOSPITALAR SA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **29/05/2019 17:26:57 (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 **CM HOSPITALAR SA** 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: 1260982

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **29/05/2020 17:26:08 (hora local)**.

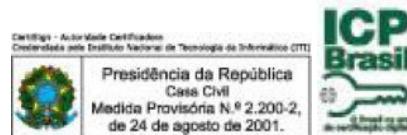
¹**Código de Autenticação Digital:** 75242905191722430338-1

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

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bfd3f6d6fa9611fa39d61ee7a955bb52c2049761c09d5507e2078a937dca39e3158ec998e5f04921d22afdd67
759db6e4714f5426b841ed62a4f8bc14b5a29741



BRASILIA, 02 DE MARÇO DE 2020.

RONDONIA SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE - RO

PREGAO ELETRONICO Nº 387/2019 - PROCESSO Nº 0036.147911/2019-19
ABERTURA: 02/03/2020 ÀS 09:30 HORAS

PROPOSTA COMERCIAL

Proponente: CM Hospitalar S/A - CNPJ 12.420.164/0009-04 - Insc. Est. Nº 0774964900260 - Insc. Mun. - Endereço: ROD DF 290, KM7 LT 1 4 GL 2 AR 5 6 7 - SANTA MARIA - BRASILIA/DF - CEP 72578000

Item	Descrição	Marca	Procedência	Embal.	Qtde	Un	VI.Unit.	VI.Total
001	ZYTIGA (ACET ABIRATERONA)250MG C/120 CPR VLR.UNIT: SETENTA E QUATRO REAIS E OITENTA E DOIS CENTAVOS VLR.TOTAL: UM MILHAO, SETENTA E SETE MIL E QUATROCENTOS E OITO REAIS	JANSSEN-CILAG RMS: 1123634010019	IMPORTADO FRANÇA	CX C\ 120	14.400	UN	74,82	1.077.408,00
033	PULMOZYME (ALFADORNASE) 2,5MG/2500U-1MG/ML 06AMP 2,5ML VLR.UNIT: CENTO E VINTE E SEIS REAIS E QUARENTA E SEIS CENTAVOS VLR.TOTAL: QUARENTA E CINCO MIL, QUINHENTOS E VINTE E CINCO REAIS E SESSENTA CENTAVOS	ROCHE RMS: 1010005320014	IMPORTADO EUA	CX C\ 6	360	UN	126,46	45.525,60
054	ELIQUIS 5,0MG (APIXBANA) C/20 CPR REV VLR.UNIT: DOIS REAIS E OITENTA E NOVE CENTAVOS VLR.TOTAL: DOIS MIL, OITENTA REAIS E OITENTA CENTAVOS	WYETH RMS: 1211004640059	IMPORTADO PORTO RICO	CX C\ 20	720	UN	2,89	2.080,80
091	BOSENTANA (GEN) 125MG CX 60CPR VLR.UNIT: TRINTA E NOVE REAIS E UM CENTAVO VLR.TOTAL: VINTE E OITO MIL, OITENTA E SETE REAIS E VINTE CENTAVOS	JANSSEN-CILAG RMS: 1123634300025	IMPORTADO CANADÁ	CX C\ 60	720	UN	39,01	28.087,20

A Licitante declara que:

- Aceita todas as condições estabelecidas neste Edital e seus Anexos;
- Que o preço apresentado abrange todas as despesas incidentes sobre o objeto da licitação (a exemplo de impostos, taxas, encargos trabalhistas, previdenciários, fiscais, comerciais e gastos com transporte), bem como os descontos porventura concedidos;
- Que se compromete a efetuar as entregas dos produtos no preço vencedor e no prazo estipulado no edital;
- Solicitamos, por gentileza, que observem as quantidades das embalagens e se adequem às mesmas, pois na qualidade de distribuidores atacadistas não podemos fracioná-las
- Tratando-se de entrega parcelada e Registro de Preços, com fundamento na Lei Nº 8.666/93 (Arts. 60 à 64, Parágrafo 3º deste último) e 10.520/02 e suas alterações; em face deste certame possuir negociações específicas para o mesmo para aquisição de produtos ofertados que por ventura nos sagrarmos vencedores, junto aos respectivos fabricantes necessitamos com brevidade dos seguintes documentos: contrato assinado, Aut. Fornecimento/Nota de Empenho com as devidas informações para o correto atendimento das exigências editárias.

VALOR TOTAL DA PROPOSTA: R\$ 1.153.101,60 (UM MILHAO, CENTO E CINQUENTA E TRES MIL, CENTO E UM REAIS E SESSENTA CENTAVOS)

CONDICÕES COMERCIAIS:

- | | |
|----------------------------------|--|
| • Condições de Entrega | : 10 DIAS |
| • Local de Entrega | : Setor de Dispensação e Almoxarifado do Núcleo de Ações Judiciais (NMJ/SESAU), sito a Rua Aparício Carvalho de Moraes, Av. Calama, 4348 - Galpão C – Bairro: Setor Industrial – CEP: 76.821-240 - Porto Velho/RO. |
| • Validade da Proposta | : 60 DIAS |
| • Prazo de Pagamento | : 30 DIAS |
| • Validade do Registro de Preços | : 12 MESES |
| • Validade dos Produtos | : 75% - 12 meses |
| • Frete/IPI | : Inclusos |
| • Dados Bancários | : BANCO: BANCO DO BRASIL – CATALAO / GO - AG: 1916-X - C/C: 7.145-5 |

Crislaine Jamarino
Gestora de Mercado Público
R.G: 27.181.260-6 – CPF: 265.923.708-58
Fone: 016-2101 9401 – Fax: 016-2101 9503
E-mail: crislaine.jamarino@mafrahospitalar.com.br

www.mafrahospitalar.com.br

Ribeirão Preto - SP	São Paulo - SP	Londrina - PR	Brasília - DF	Recife - PE	Catalão - GO
Av. Luiz Maggioni, 2727	Rua Cerro Corá, 2064	Av. Tiradentes, 6640	Polo de Desenv. JK Trecho 01	Av. Agamenon Magalhães, 4779	EX 3, SN / Q 9A
D. Emp. Pref. Luiz Roberto Jábali	Alto da Lapa	Módulo 5 - Jardim Rosicler	Conj. 10, Lote 20 - Sta. Maria	C. Emp. Isaac Newton Sala 702	Módulo 26 a 30 - DIMIC
CEP: 14072-055	CEP: 05061-400	CEP: 86072-000	CEP: 72549-550	Ilha do Leite CEP: 50070-160	CEP: 75709-685
Tel: (16) 3995-9401 / 2101-9401	Tel: (11) 3026-9401	Tel: (43) 3315-9401	Tel: (61) 2104-3400	Tel: (81) 3771-0990	Tel: (64) 3221-0508
licitacoes@mafrahospitalar.com.br	licitacoes@mafrahospitalar.com.br	licitacoes@mafrahospitalar.com.br	licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br	licitacao.bra@mafrahospitalar.com.br	licitacoes@mafrahospitalar.com.br

Nº Contrato 00000003831 / 001009



ZYTIGA®
(acetato de abiraterona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos não revestidos

250 mg

comprimidos revestidos

500 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZYTIGA®

acetato de abiraterona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos não revestidos de 250 mg de acetato de abiraterona em frasco com 120 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 500 mg de acetato de abiraterona em frasco com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Comprimidos não revestidos de 250mg

Cada comprimido não revestido contém 250 mg de acetato de abiraterona, que corresponde a 223 mg de abiraterona.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal.

Comprimidos revestidos de 500mg

Cada comprimido contém 500 mg de acetato de abiraterona, que corresponde a 425 mg de abiraterona.

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, hipromelose, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento ZYTIGA®, em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para:

- o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica.
- o tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

O medicamento ZYTIGA®, em combinação com prednisona e terapia de privação androgênica (agonista de hormônio liberador de gonadotrofina ou castração cirúrgica), é indicado para:

- o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, com diagnóstico recente, não tratados anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam em tratamento hormonal por não mais que três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (mHSPC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **ZYTIGA®** foi estabelecida em três estudos clínicos Fase 3 (Estudos 3011, 302, e 301), multicêntricos, randomizados, controlados com placebo em pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco não tratados anteriormente com hormônio e câncer de próstata metastático e resistente à castração.

O Estudo 3011 incluiu pacientes que foram recentemente diagnosticados (no prazo de 3 meses até a randomização) com câncer de próstata metastático não tratados anteriormente com hormônio e que apresentavam fatores de prognóstico de alto risco. O prognóstico de alto risco foi definido como tendo pelo menos 2 dos 3 seguintes fatores de risco: (1) escore de Gleason ≥ 8 ; (2) presença de 3 ou mais lesões na varredura óssea; (3) presença de metástases viscerais mensuráveis (excluindo a doença linfonodal). No braço ativo, **ZYTIGA®** foi administrado em uma dose de 1000 mg ao dia em combinação com uma dose baixa de prednisona 5 mg uma vez ao dia em adição à ADT (agonista de LHRH ou orquiectomia), que era o tratamento padrão. Os pacientes no braço controle receberam ADT e placebos tanto para **ZYTIGA®** como para prednisona.¹

O Estudo 302 incluiu pacientes que não haviam recebido quimioterapia prévia e eram assintomáticos ou levemente sintomáticos, enquanto que o Estudo 301 incluiu pacientes que já tinham recebido quimioterapia prévia contendo docetaxel. Em ambos os estudos os pacientes estavam em uso de agonistas de LHRH (hormônio liberador do hormônio luteinizante) ou haviam sido submetidos previamente à orquiectomia. Nos braços experimentais, **ZYTIGA®** foi administrado na dose de 1000 mg ao dia, associado a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes do grupo controle receberam placebo e dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia.

Devido ao fato de que as alterações na concentração sérica do Antígeno Prostático Específico (PSA) nem sempre podem prever um benefício clínico, em todos os estudos os pacientes foram mantidos em tratamento com **ZYTIGA®** até atingirem critério para descontinuação, conforme especificado para cada estudo abaixo.

Estudo 3011 [pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco não tratados anteriormente com hormônio (mHNPC) recentemente diagnosticado ou câncer de próstata hormônio-sensível metastático de alto risco (mHSPC)]

No Estudo 3011 (n=1199) a idade mediana dos pacientes incluídos foi de 67 anos.² O “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) foi de 0 ou 1 para 97% dos pacientes.³ Foram excluídos os pacientes com hipertensão não controlada, doença cardíaca significativa ou NYHA Classe II ou maior ou insuficiência cardíaca.⁴ Os desfechos de eficácia coprimária foram sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS).⁵ A mediana do escore basal de dor, medido pelo Formulário Abreviado da Dor (Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)) foi 2,0 nos grupos de tratamento e placebo.⁶ Além dos desfechos de avaliação coprimária, o benefício também

foi avaliado usando tempo para eventos esqueléticos relacionados (ERE), tempo para terapia subsequente para câncer de próstata, tempo para início de quimioterapia, tempo para progressão de dor e tempo para progressão do PSA.⁷

No Estudo 3011, o tratamento continuou até a progressão da doença, a retirada da permissão, a ocorrência de toxicidade inaceitável ou óbito.⁸

A sobrevida livre de progressão radiográfica foi definida como o tempo desde a randomização até a ocorrência de progressão radiográfica ou óbito por qualquer causa. A progressão radiográfica incluiu progressão por varredura óssea (de acordo com PCWG2 modificado) ou progressão de lesões de tecido mole por TC ou RNM (de acordo com RECIST 1.1).⁹

Na análise SLPr planejada haviam ocorrido 593 eventos; 239 (40,0%) dos pacientes tratados com **ZYTIGA®** e 354 (58,8%) dos pacientes tratados com placebo apresentaram evidência radiográfica de progressão ou evoluíram para óbito. Observou-se uma diferença significativa no SLPr entre os grupos de tratamento (vide Tabela 1 e Figura 1).¹⁰

Tabela 1: Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica - Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹¹

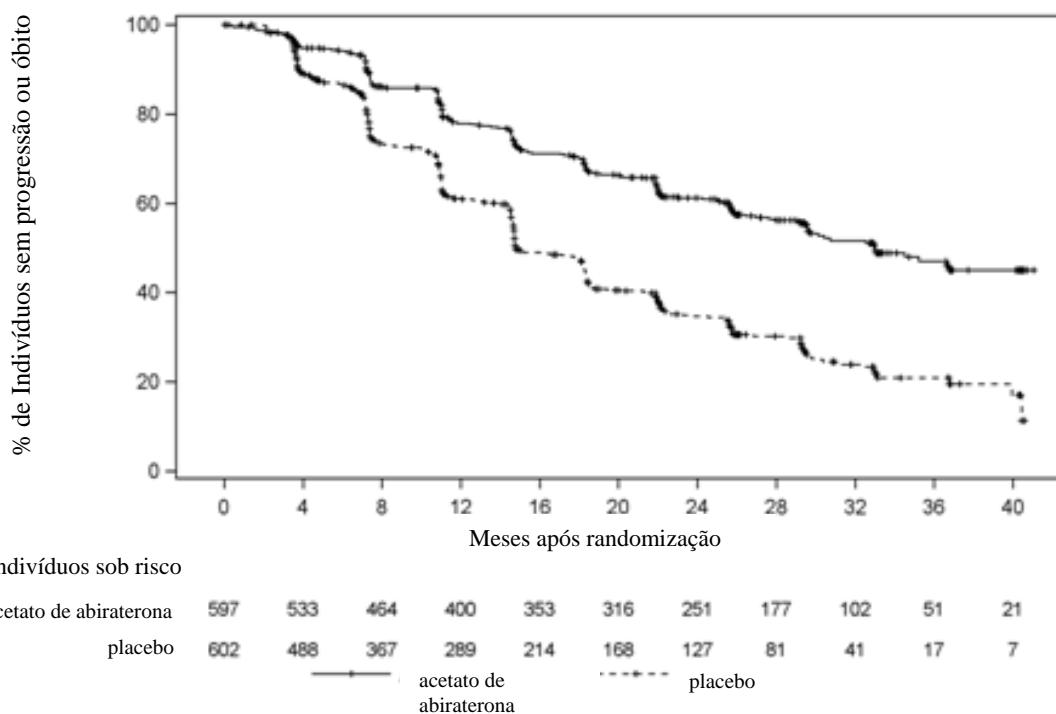
	AA-P	Placebo
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurados	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tempo até o evento (meses)		
25º percentil (IC 95%)	14,59 (11,47; 15,61)	7,43 (7,29; 10,58)
Mediana (IC 95%)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	30,36 (29,24; 39,95)
Faixa	(0,00+; 41,0+)	(0,00+; 40,6+)
Taxa livre de evento por 6 meses (IC 95%)	0,941 (0,918; 0,957)	0,867 (0,836; 0,892)
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,779 (0,742; 0,812)	0,611 (0,567; 0,652)
Taxa livre de evento por 18 meses (IC 95%)	0,702 (0,661; 0,739)	0,476 (0,431; 0,520)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,611 (0,568; 0,652)	0,347 (0,303; 0,391)
Taxa livre de evento por 30 meses (IC 95%)	0,532 (0,483; 0,579)	0,250 (0,206; 0,296)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,471 (0,414; 0,526)	0,209 (0,162; 0,260)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Razão de Risco (IC 95%) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável. A progressão radiográfica e óbito são considerados na definição do evento SLPr. AA-P = indivíduos que receberam acetato de abiraterona e prednisona.

^a O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG PS (0/1 ou 2) e visceral (ausente ou presente).

^b A razão de risco é derivada do modelo estratificado de riscos proporcionais. Razão de risco < 1 favorece AA-P.

Figura 1: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹²



Na primeira Análise Interina (IA-1) de sobrevida global planejada, ocorreram quatrocentos e seis óbitos (406; 47,7% do número total de óbitos requerido para a análise final) (169 indivíduos no grupo AA-P e 237 indivíduos no grupo placebo). Observou-se uma melhora estatisticamente significativa na SG em favor de AA-P mais ADT com uma redução de 38% no risco de morte (HR = 0,621; IC 95%: 0,509; 0,756) comparado ao placebo mais ADT. A sobrevida mediana não foi atingida no grupo AA-P versus 34,7 meses no grupo placebo ($p < 0,0001$, cruzando o limite pré-especificado para SG na Análise Interina-1 de 0,010) (vide Tabela 2 e Figura 2).¹³ O estudo foi aberto com base na magnitude do benefício clínico observado e aos pacientes do grupo placebo foi oferecido tratamento com **ZYTIGA®**.¹⁴ A sobrevida continuou a ser seguida após esta Análise Interina.¹⁵

Tabela 2: Sobrevida Global, Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹⁶

	AA-P	Placebo
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Censurados	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Sobrevida Global (meses)		
25º percentil (IC 95%)	26,12 (22,74; 30,13)	19,75 (17,91; 21,82)
Mediana (IC 95%)	NE (NE; NE)	34,73 (33,05; NE)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Faixa	(0,1; 43,5+)	(1,4+; 43,5+)

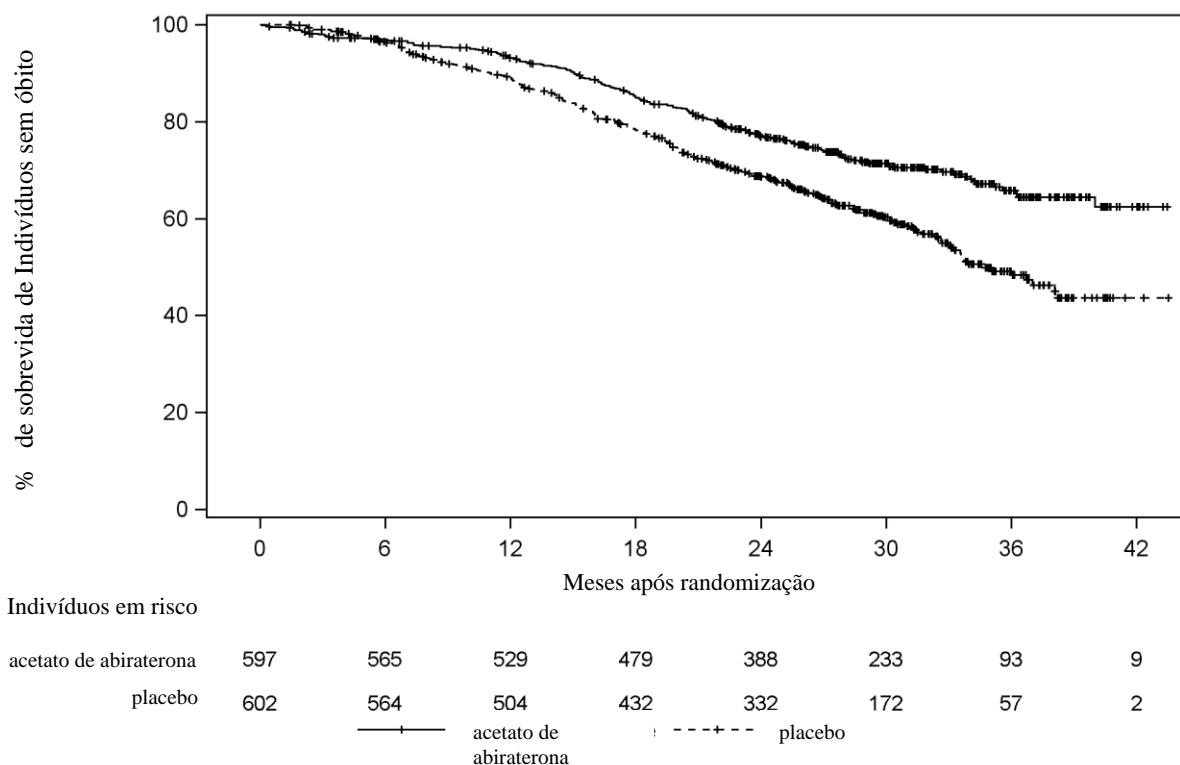
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,931 (0,908; 0,949)	0,892 (0,863; 0,914)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,769 (0,732; 0,802)	0,686 (0,646; 0,723)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,658 (0,608; 0,704)	0,492 (0,436; 0,546)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Razão de Risco (IC 95%) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável. AA-P = indivíduos que receberam acetato de abiraterona e prednisona.

^a O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG PS (0/1 ou 2) e visceral (ausente ou presente).

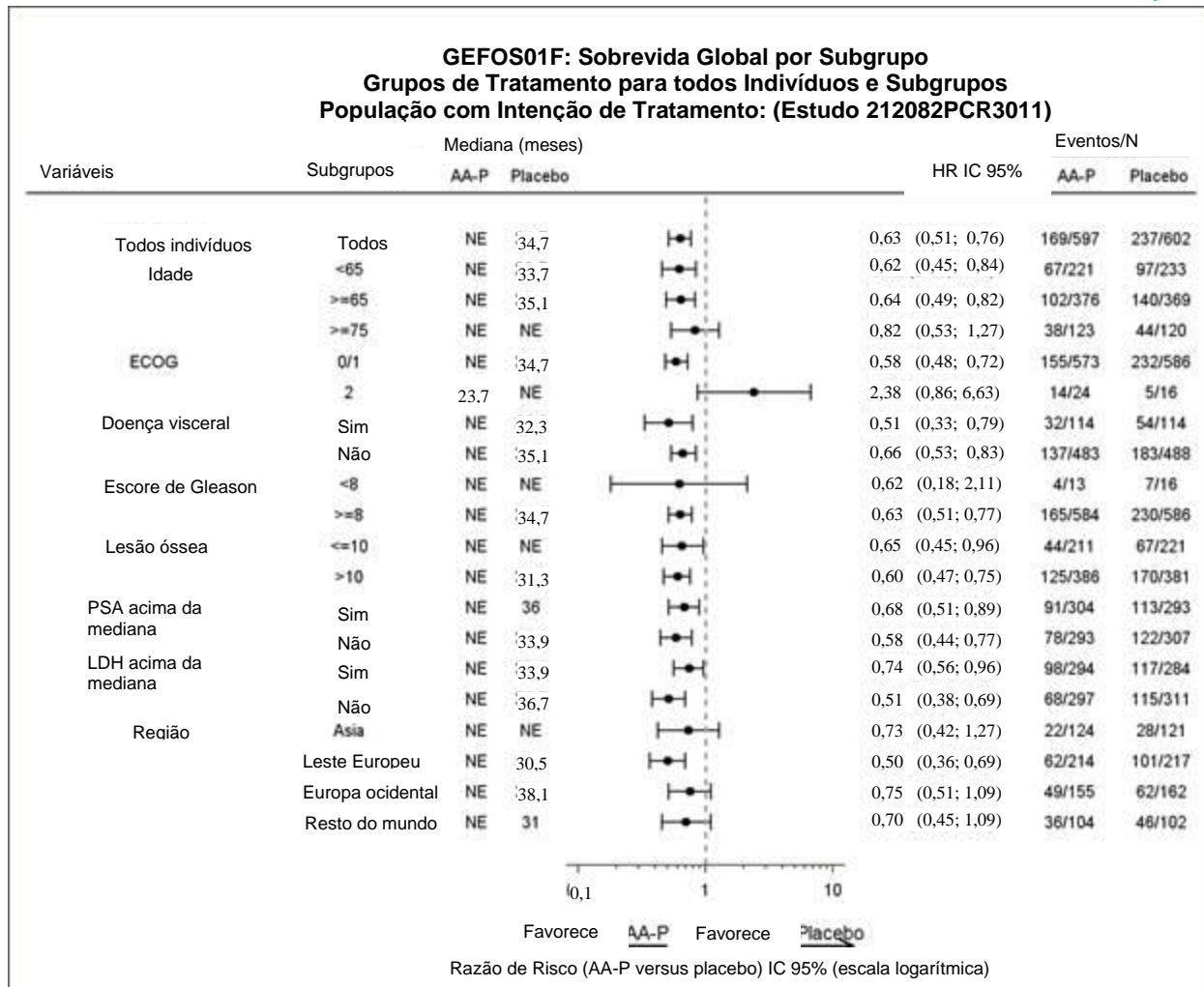
^b A razão de risco é derivada do modelo estratificado de riscos proporcionais. Razão de risco <1 favorece AA-P.

Figura 2: Curvas de Sobrevida Global de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹⁷



As análises de subgrupos favorecem consistentemente o tratamento com **ZYTIGA®** (vide Figura 3).¹⁸

Figura 3: Sobrevida Global por subgrupo; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)



Em adição às melhorias observadas na sobrevida global e na SLPr, foi demonstrado benefício para o tratamento com **ZYTIGA®** versus placebo em todas as medidas de desfecho secundário prospectivamente definidas, como segue:

Tempo para eventos relacionados ao esqueleto (ERE): houve uma redução de 30% no risco de eventos relacionados ao esqueleto (HR=0,703; IC 95%: [0,539; 0,916] p < 0,0086). O tempo mediano para o ERE não foi atingido para o braço do estudo **ZYTIGA®** ou placebo.¹⁹

Tempo para a progressão do PSA com base nos critérios PCWG2: o tempo mediano para a progressão do PSA foi de 33,2 meses para os pacientes que receberam **ZYTIGA®** e de 7,4 meses para os pacientes que receberam placebo (HR=0,299; IC 95%: [0,255; 0,352], p < 0,0001).²⁰

Tempo para terapia subsequente: o tempo mediano para a terapia subsequente no momento da análise interina não foi atingido para os pacientes que receberam **ZYTIGA®** e foi de 21,6 meses para os pacientes que receberam placebo (HR = 0,415; IC 95%: [0,346; 0,497], p < 0,0001).²¹

Tempo para início da quimioterapia: o tempo mediano para o início da quimioterapia não foi atingida para os pacientes que receberam **ZYTIGA®** e foi de 38,9 meses para os pacientes que receberam placebo (HR=0,443, IC 95%: [0,349; 0,561], p < 0,0001).²²

Tempo para a progressão da dor: o tempo mediano para a progressão da dor não foi atingido para os pacientes que receberam **ZYTIGA®** e foi de 16,6 meses para os pacientes que receberam placebo (HR=0,695; IC 95%: [0,583; 0,829], p = < 0,0001).²³

A maioria dos desfechos exploratórios favoreceu o tratamento com acetato de abiraterona e prednisona (AA-P) em relação ao placebo. Observou-se uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global específica do câncer de próstata para o tratamento com AA-P em comparação com o placebo (HR=0,547; p < 0,0001). Observou-se uma resposta confirmada do PSA em 91,0% nos indivíduos do grupo AA-P e 66,8% nos indivíduos do grupo placebo (risco relativo = 1,362; p < 0,0001). A taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial) em indivíduos com doença mensurável nas características de base foi significativamente maior no grupo AA-P comparada com os do grupo placebo (p=0,0002).²⁴

O tempo para deterioração na análise das medidas de resultado relatadas pelo paciente (PRO) demonstrou consistentemente que o tratamento com AA-P retardou a piora e progressão da dor, o estado funcional, a fadiga e a qualidade de vida relacionada à saúde. Com base em mudanças das características de base utilizando modelo com efeito misto (análise de medidas repetidas), foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre AA-P e placebo no início do Ciclo 2 e mantidas ao longo do estudo.²⁵

Estudo 302 (pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos que não receberam quimioterapia prévia)

No Estudo 302, (n = 1.088) a mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 71 anos para os pacientes tratados com **ZYTIGA®** associado à prednisona ou prednisolona e 70 anos para os pacientes tratados com placebo mais prednisona ou prednisolona. O “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) era de 0 em 76% dos pacientes e de 1 em 24% dos pacientes em ambos braços. Os pacientes com metástase visceral foram excluídos. Os desfechos de eficácia coprimários foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS). Uma avaliação de dor na linha de base foi de 0-1 (assintomático) em 66% pacientes e 2-3 (levemente sintomático) em 26% dos pacientes, conforme definido pelo Formulário Abreviado da Dor (Brief Pain Inventory-Short Form) (pior dor ao longo das últimas 24 horas). Além da avaliação dos desfechos coprimários, a eficácia também foi avaliada observando-se o tempo até o uso de opiáceos para o controle da dor oncológica, o tempo para início de quimioterapia citotóxica,

o tempo para queda no escore de “performance status ECOG” em ≥ 1 ponto e o tempo para progressão do PSA conforme os critérios do “Prostate Cancer Working Group-2” (PCWG2).

No Estudo 302, os tratamentos foram descontinuados no momento de progressão clínica inquestionável. Os tratamentos também podiam ser descontinuados no momento de progressão radiográfica confirmada, a critério do investigador.

A sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) foi avaliada empregando-se exames de imagens sequenciais, definidas pelos critérios de PCWG2 (para lesões ósseas) e “Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST) modificado (para lesões em partes moles). A análise da rPFS utilizou uma avaliação da progressão radiográfica revisada em laboratório central.

Na análise de rPFS planejada houveram 401 eventos; 150 (28%) em pacientes tratados com **ZYTIGA®** e 251 (46%) dos pacientes tratados com placebo tiveram evidência radiográfica de progressão ou vieram a óbito. Uma diferença significativa na rPFS entre os grupos de tratamento foi observada (vide Tabela 3 e Figura 4).

Tabela 3: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

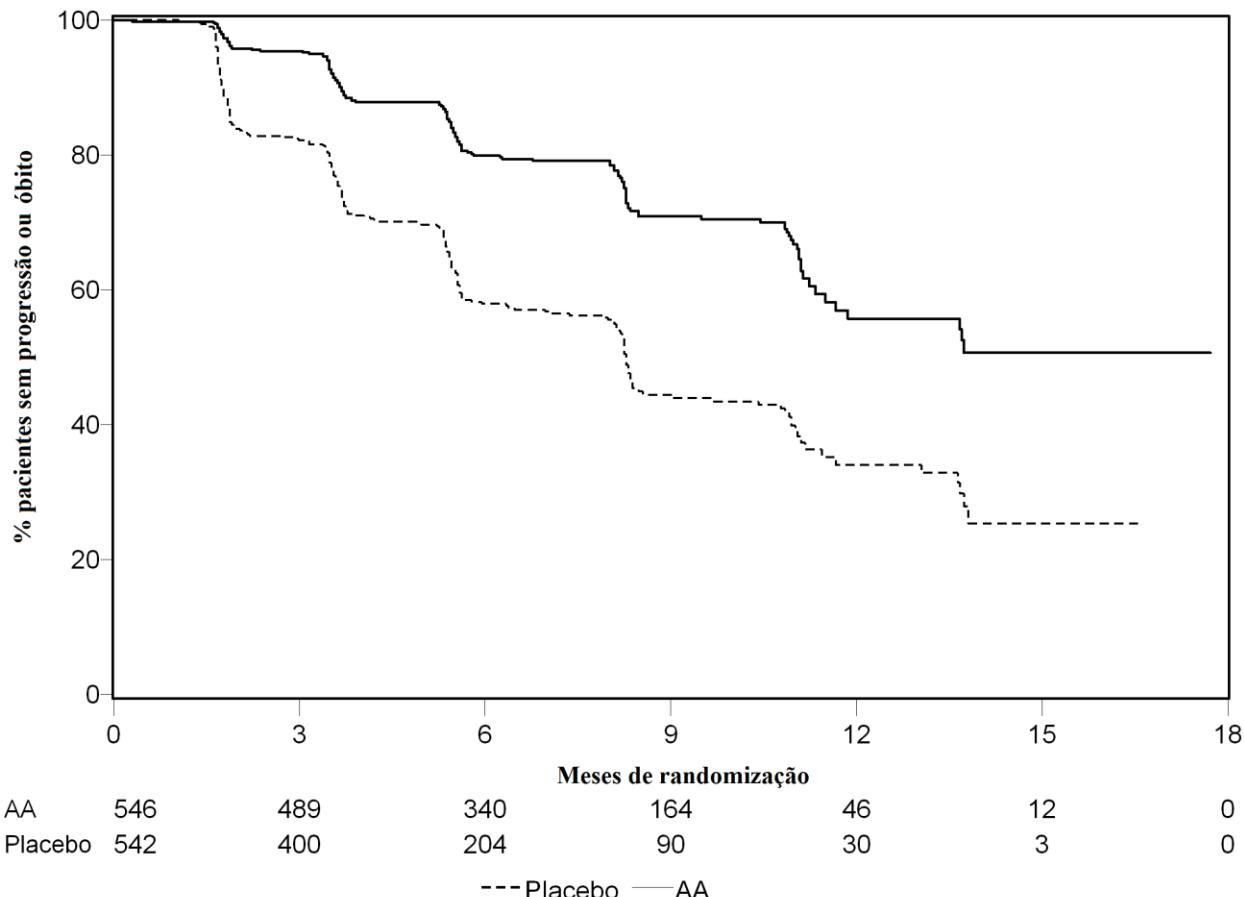
	ZYTIGA® (n= 546)	Placebo (n= 542)
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito		
Progressão ou óbito	150 (28%)	251 (46%)
mediana de rPFS em meses (IC de 95%)	Não atingido (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valor de p*	< 0,0001	-
Razão de risco** (IC de 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	-

NE = Não Estimado;

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco (HR) <1 favorece **ZYTIGA®**.

Figura 4: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associado a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = ZYTIGA®

Entretanto, os dados dos indivíduos continuaram a ser coletados até a data da segunda análise interina de sobrevida global (OS). Na Tabela 4 e Figura 5 é apresentada a revisão radiográfica do investigador da rPFS, realizada como uma análise sensitiva de seguimento.

Seiscentos e sete (607) indivíduos tiveram progressão radiográfica ou vieram a óbito: 271 (50%) no grupo do acetato de abiraterona e 336 (62%) no grupo placebo. O tratamento com acetato de abiraterona reduziu o risco de progressão radiográfica ou óbito em 47% comparado com placebo (Razão de Risco = 0,530; IC de 95%: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). A mediana de rPFS foi de 16,5 meses no grupo acetato de abiraterona e 8,3 meses no grupo placebo.

Tabela 4: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a análogos de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).

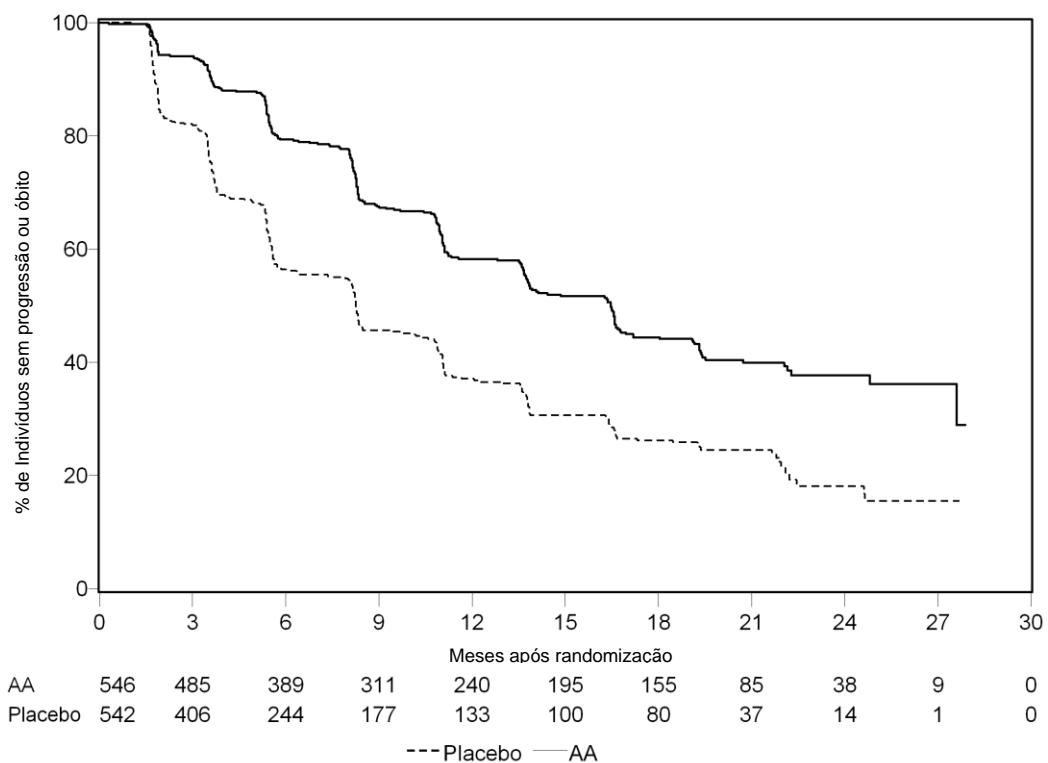
	ZYTIGA® (n= 546)	Placebo (n= 542)

Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de rPFS em meses (IC de 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valor de p*	< 0,0001	
Razão de risco** (IC de 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco <1 favorece **ZYTIGA®**.

Figura 5: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolonina associado a análogos de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).



AA=ZYTIGA®

Foi realizada uma análise interina (IA) da sobrevida global planejada após a ocorrência de 333 óbitos. O estudo foi aberto com base na magnitude do benefício clínico observado e aos pacientes no grupo placebo foram oferecidos tratamento com ZYTIGA®. A sobrevida global foi maior para ZYTIGA® do que para placebo, com uma redução de

25% no risco de morte (HR = 0,752, IC 95%: [0,606; 0,934], p = 0,0097), mas os resultados interinos da sobrevida global não estavam maduros e não atingiram os limites pré-especificados para significância estatística (vide Tabela 5). A sobrevida continuou a ser seguida após esta IA.

A análise final para OS planejada foi realizada após 741 óbitos observados (mediana de acompanhamento de 49 meses). Sessenta e cinco por cento (354 de 546) dos pacientes tratados com **ZYTIGA®**, em comparação com 71% (387 de 542) dos pacientes tratados com placebo, evoluíram para óbito. Foi demonstrado um benefício estatisticamente significativo da OS a favor do grupo tratado com **ZYTIGA®** com uma redução de 19,4% no risco de morte (HR = 0,806; IC 95%: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e uma melhora na mediana de OS de 4,4 meses (**ZYTIGA®** 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (vide Tabela 5 e Figura 6). Esta melhora foi demonstrada apesar da terapêutica subsequente ser comum, independentemente se os pacientes receberam inicialmente acetato de abiraterona ou placebo. As terapias subsequentes nos grupos de pacientes de acetato de abiraterona e placebo incluíram acetato de abiraterona, 69 (13%) e 238 (44%); docetaxel, 311 (57%) e 331 (61%); cabazitaxel, 100 (18%) e 105 (19%); e enzalutamida 87 (16%) e 54 (10%) pacientes respectivamente.

Tabela 5: Estudo 302 - Sobrevida Global em pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

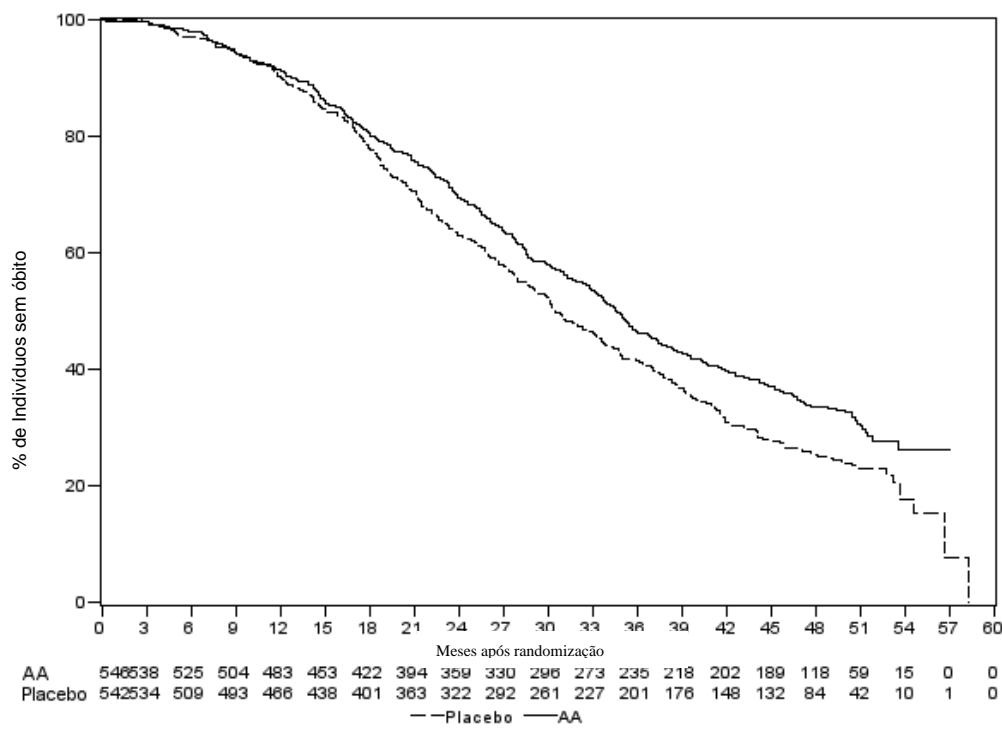
	ZYTIGA® (n= 546)	Placebo (n= 542)
Análise Interina de Sobrevida		
Óbito	147 (27%)	186 (34%)
Sobrevida global mediana em meses (IC de 95%)	Não atingido (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor de p*		0,0097
Razão de risco** (IC de 95%)		0,752 (0,606; 0,934)
Análise Final de Sobrevida		
Óbito	354 (65%)	387 (71%)
Sobrevida global mediana em meses (IC de 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor de p*		0,0033
Razão de risco** (IC de 95%)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = Não Estimado.

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco < 1 favorece **ZYTIGA®**.

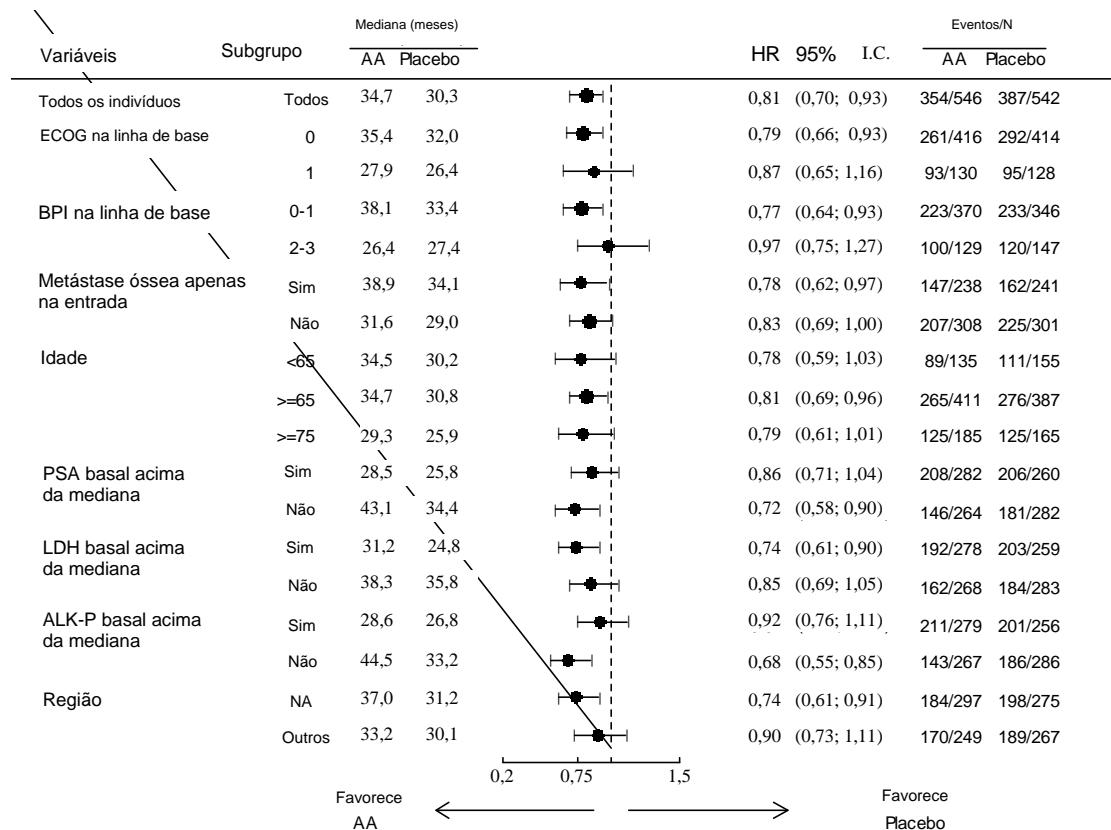
Figura 6: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia, análise final



AA = ZYTIGA®

As análises de subgrupos favorecem consistentemente o tratamento com ZYTIGA® (vide Figura 7).

Figura 7: Sobrevida Global por Subgrupo: Razão de Risco e Intervalo de Confiança de 95%



AA = **ZYTIGA®**; ALK-P = fosfatase alcalina; BPI = Inventário Breve da Dor; IC = intervalo de confiança; ECOG = escore de desempenho do “Eastern Cooperative Oncology Group”; HR = razão de risco; LDH = desidrogenase lática; NA = América do Norte; NE = não estimável.

Além das melhorias observadas na sobrevida global e rPFS foram observados benefícios do tratamento com **ZYTIGA®** quando comparado ao placebo em todas as medidas de desfechos secundários prospectivamente definidas, como segue:

Tempo para progressão do PSA, de acordo com os critérios PCWG2: o tempo mediano para a progressão do PSA foi de 11,1 meses para pacientes que receberam **ZYTIGA®** e 5,6 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,488; IC 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). O tempo para a progressão do PSA foi aproximadamente o dobro no grupo tratado com **ZYTIGA®** (Razão de risco = 0,488). A proporção de indivíduos com resposta confirmada de PSA foi maior no grupo de **ZYTIGA®** do que no grupo placebo (62% versus 24%; $p < 0,0001$).

Tempo para uso de opiáceos para dor oncológica: o tempo mediano para o uso de opiáceos para a dor causada pelo câncer de próstata no momento final da análise foi de 33,4 meses para pacientes recebendo **ZYTIGA®** e foi de 23,4 meses para pacientes recebendo placebo (Razão de risco = 0,721; IC 95%: [0,614; 0,846], p < 0,0001).

Tempo para início de quimioterapia citotóxica: o tempo mediano para o início de quimioterapia citotóxica foi de 25,2 meses para os pacientes que receberam **ZYTIGA®** e 16,8 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,580; IC 95% [0,487; 0,691], p < 0,0001).

Tempo para a piora do escore “performance status (ECOG)” em ≥ 1 ponto: o tempo mediano para piora do escore “performance status (ECOG)” em ≥ 1 ponto foi de 12,3 meses para pacientes que receberam **ZYTIGA®** e 10,9 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,821; IC 95%: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Os seguintes desfechos do estudo demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa em favor do tratamento com **ZYTIGA®**:

Resposta objetiva: a resposta objetiva foi definida como a proporção de indivíduos com doença mensurável que atingiram uma resposta completa ou parcial, conforme critério RECIST (para ser considerado lesão alvo, o linfonodo deveria ter um tamanho ≥ 2 cm no período basal). A proporção de indivíduos com doença mensurável na linha de base que tiveram resposta objetiva foi de 36% no grupo de **ZYTIGA®** e de 16% no grupo placebo (p < 0,0001).

Dor: o tratamento com **ZYTIGA®** reduziu significativamente o risco de progressão da intensidade média da dor em 18% comparado com placebo (p = 0,0490). O tempo mediano para a progressão foi de 26,7 meses no grupo de **ZYTIGA®** e 18,4 meses no grupo placebo.

Tempo para degradação no FACT-P (escore total): o tratamento com **ZYTIGA®** diminuiu o risco da degradação no FACT-P (escore total) em 22% comparado com placebo (p = 0,0028). O tempo mediano para a degradação no FACT-P (escore total) foi de 12,7 meses no grupo de **ZYTIGA®** e 8,3 meses no grupo placebo.

Estudo 301 (pacientes que receberam quimioterapia prévia)

Onze por cento (11%) dos pacientes incluídos no Estudo 301 tinham “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) igual a 2; 70% tinham evidência radiográfica de progressão da doença com ou sem progressão do PSA; 70% haviam recebido um esquema de quimioterapia citotóxica anteriormente e 30% haviam recebido dois. Metástase hepática estava presente em 11% dos pacientes tratados com **ZYTIGA®**.

Foi recomendado que os pacientes continuassem recebendo os respectivos medicamentos do estudo até que houvesse progressão do PSA (25% de aumento confirmado em relação ao nível basal/nadir do paciente), em conjunto com a progressão radiográfica definida no protocolo e a progressão sintomática ou clínica. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global.

Em uma análise planejada conduzida após a ocorrência de 552 óbitos, 42% (333 de 797) dos pacientes tratados com **ZYTIGA®** morreram em comparação com 55% (219 de 398) dos pacientes tratados com placebo. Uma melhora estatisticamente significativa na mediana da sobrevida global foi observada em pacientes tratados com **ZYTIGA®** (vide Tabela 6 e Figura 8). Uma análise de sobrevida atualizada foi conduzida quando 775 óbitos foram observados (97% do número planejado de óbitos para a análise final). Os resultados desta análise de sobrevida atualizada foram consistentes com a primeira análise de sobrevida (vide Tabela 6).

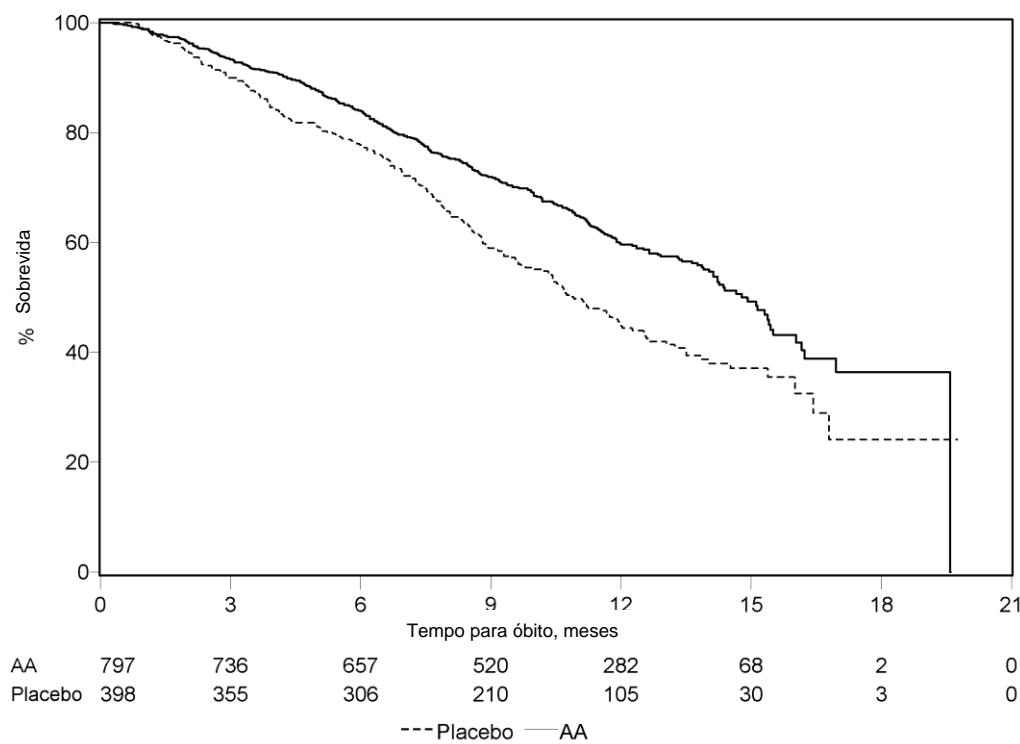
Tabela 6: Estudo 301 - Sobrevida global de pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

	ZYTIGA® (n=797)	Placebo (n=398)
Análise de Sobrevida Primária		
Óbitos	333 (42%)	219 (55%)
Sobrevida global mediana em meses (IC de 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valor de p	<0,0001	-
Razão de risco* (IC de 95%)	0,646 (0,543; 0,768)	-
Análise de Sobrevida Atualizada		
Óbitos	501 (63%)	274 (69%)
Sobrevida global mediana, em meses (IC de 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razão de risco* (IC de 95%)	0,740 (0,638; 0,859)	-

* Razão de risco < 1 favorece **ZYTIGA®**

Em todos os pontos de avaliação após os primeiros meses de tratamento, uma proporção maior de pacientes tratados com **ZYTIGA®** continuava viva em comparação com a proporção de pacientes tratados com placebo (vide Figura 8).

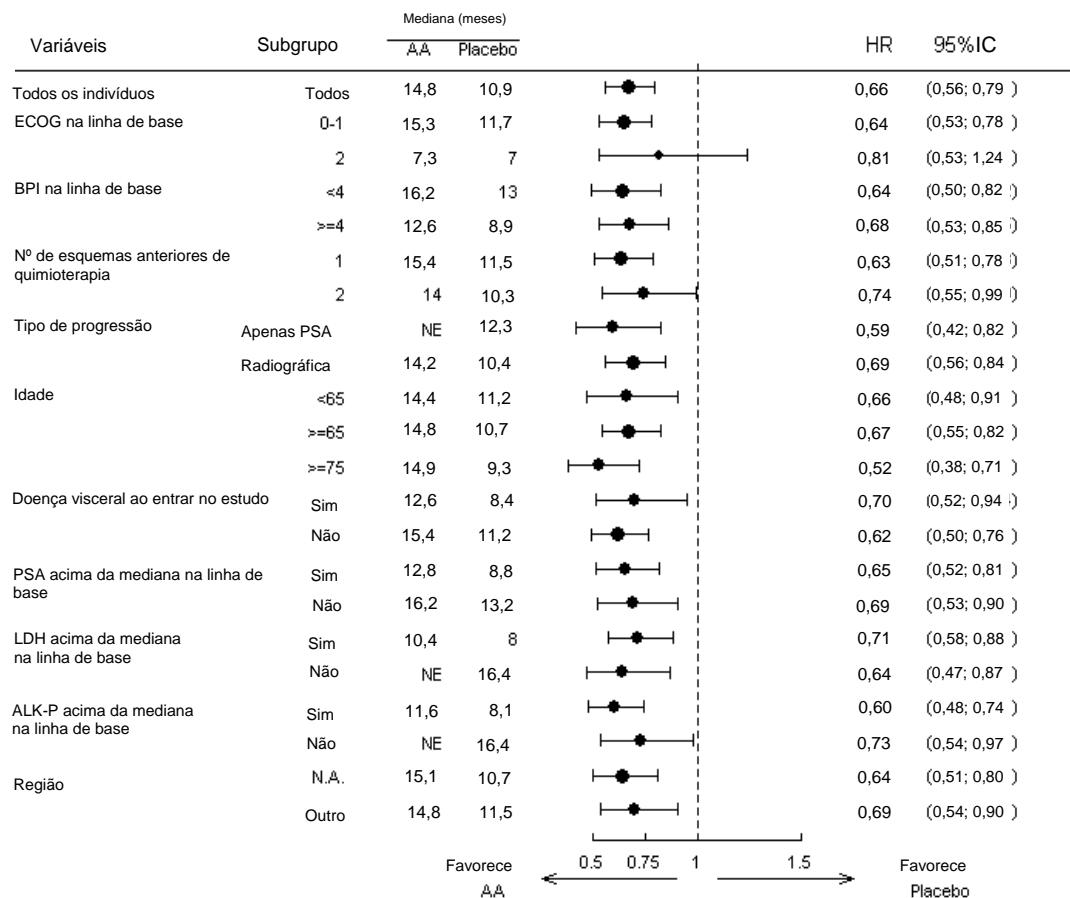
Figura 8: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes tratados com ZYTIGA® ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = ZYTIGA®

As análises de sobrevida por subgrupo mostraram um benefício consistente de sobrevida para o tratamento com **ZYTIGA®** (vide Figura 9).

Figura 9: Sobrevida global por subgrupo: Razão de risco e intervalo de confiança de 95%.



AA = **ZYTIGA®**; ALK-P = fosfatase alcalina; BPI = Inventário Breve da Dor; IC = intervalo de confiança; ECOG = escore de desempenho do “Eastern Cooperative Oncology Group”; HR = razão de risco (do inglês Hazard Ratio); LDH = desidrogenase lática; NA = América do Norte; NE = não avaliável

Além da melhora observada na sobrevida global, todos os desfechos secundários do estudo favoreceram **ZYTIGA®** e foram estatisticamente significativos depois do ajuste para multiplicidade como segue:

Os pacientes que receberam **ZYTIGA®** demonstraram uma taxa de resposta do PSA total significativamente maior (definida como redução ≥ 50% em relação à linha de base) em comparação com os pacientes que receberam o placebo: 38% versus 10%, p<0,0001.

O tempo mediano para progressão do PSA foi 10,2 meses para os pacientes tratados com **ZYTIGA®** e 6,6 meses para os pacientes tratados com placebo (Razão de risco = 0,580; IC 95%: [0,462; 0,728], p<0,0001).

A mediana de sobrevida livre de progressão radiográfica foi 5,6 meses para os pacientes tratados com **ZYTIGA®** e 3,6 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,673; IC 95%: [0,585; 0,776], p<0,0001).

Dor

A proporção de pacientes com alívio da dor foi maior e estatisticamente significativo no grupo **ZYTIGA®** comparado ao grupo placebo (44% versus 27%, p=0,0002). Um paciente com resposta para alívio da dor foi definido como aquele paciente que apresentou redução de pelo menos 30% no escore de intensidade da pior dor durante as últimas 24 horas pelo Inventário Breve da Dor (BPI-SF) em relação à linha de base sem aumento do escore de uso de analgésicos observado em duas avaliações consecutivas com 4 semanas de intervalo. Apenas pacientes com escore de dor ≥ 4 na linha de base e pelo menos um escore de dor depois da linha de base foram analisados (n=512) quanto ao alívio da dor.

Uma proporção menor de pacientes tratados com **ZYTIGA®** apresentou progressão da dor em comparação aos pacientes tomando placebo em 6 (22% versus 28%), 12 (30% versus 38%) e 18 meses (35% versus 46%). Progressão da dor foi definida como um aumento ≥ 30% no escore de intensidade da pior dor nas últimas 24 horas pelo BPI-SF da linha de base, sem diminuição do escore de uso de analgésicos observado em duas visitas consecutivas ou um aumento ≥ 30% no escore de uso de analgésicos em duas visitas consecutivas. O tempo para progressão da doença no 25º percentil foi 7,4 meses no grupo **ZYTIGA®** versus 4,7 meses no grupo placebo.

Eventos relacionados ao esqueleto

Uma proporção menor de pacientes no grupo **ZYTIGA®** teve eventos relacionados ao esqueleto em comparação ao grupo placebo em 6 meses (18% versus 28%), 12 meses (30% versus 40%) e 18 meses (35% versus 40%). O tempo para o primeiro evento relacionado ao esqueleto no 25º percentil no grupo **ZYTIGA®** foi duas vezes maior em relação ao grupo controle no tempo 9,9 meses versus 4,9 meses. Um evento relacionado ao esqueleto foi definido como uma fratura patológica, compressão da medula espinhal, radiação paliativa no osso ou cirurgia óssea.

Referências

1. H. I. Scher, C. Logothetis, A. Molina, et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 29: 2011 (Suppl 7; Abstr 4).
2. J.S. de Bono, C.J. Logothetis, K. Fizazi, et al. Abiraterone Acetate (AA) Plus Low Dose Prednisone (P) Improves Overall Survival (Os) In Patients (Pts) With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Who Have Progressed After Docetaxel-Based Chemotherapy (Chemo): Results Of COU-AA-301, A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase III. *Study Annals of Oncology* 21 (Suppl 8): viii1–viii12, LBA5, 2010.
3. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol.* 1999;161:505-508.
4. Amit O, Mannino F, Stone AM, et al. Blinded independent central review of progression in cancer. *EU J Cancer.* 2011;47:1772-1778.
5. Basch E, Jia X, Heller G, et al. Adverse symptom event reporting by patients versus clinicians: Relationship with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1624-1632.

6. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995-2005.
7. Fitzpatrick JM. Management of localized prostate cancer in senior adults: the crucial role of comorbidity. *BJU Int.* 2008;101 Suppl 2:16-22.
8. Flamand V, Zini L, Salleron J, Fantoni J-C, Biserte J, Villers A. Observational survey on variations of prostate cancer incidence by stage in the Nord-Pas-de-Calais region between 1998 and 2004. *Prog Urol.* 2008;18:53-59.
9. Gennari JF. Hypokalemia. *NJEM.* 1998. 339 (7); 451-458.
10. Gravis G, Fiazzoli, F, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149-158.
11. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Second edition (Including New Proposals for Investigator's Brochures). Report of CIOMS Working Groups III (Revised) and V (New). CIOMS 1999.
12. Thomson CS, Howard GCW, Stroner PL, Goodman CM, Windsor PM, Brewster DH. Patterns of referral, management and survival of patients diagnosed with prostate cancer in Scotland during 1988 and 1993: results of a national retrospective population-based audit. *BJUI.* 2001;87:339-347.
13. Jack R, Davies EA, Moller H. Prostate cancer incidence, stage at diagnosis, treatment and survival in ethnic groups in South-East England. *BJUI.* 2009;105:1226-1230.
14. James ND, Spears MR, Clarke NW et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1028-38.
15. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zolendronic acid, or both to first-line longterm hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387:1163-1177.
16. Jonsson E, Sigbjarnarson H, Tomasson J, Benediktsdottir KR. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 2006;40:265-271
17. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol.* 1997;79:234-246.
18. Merseburger AS, Alcaraz A, von Klot CA. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *Onco Targets and Therapy.* 2016;9:7263-7274.
19. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark. *J Urol.* 2010;184:162-167.
20. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol.* 2015;26(suppl 5): v69-v77.
21. Quaglia A, Vercelli M, Puppo A. Prostate cancer in Italy before and during the 'PSA era': survival trend and prognostic determinants. *Eur J Cancer Prev.* 2003 Apr;12(2):145-52.

22. Smith MR. Osteoporosis in men with prostate cancer: now for the fracture data. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4371-4372.
23. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737–746.
24. Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, Avigan MI, Senior JR. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008;48:1680-1689.
25. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early vs. deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Cochrane Database System Rev* 2002;(1):CD 3506.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

In vivo, o acetato de abiraterona (**ZYTIGA®**) é convertido em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgênios. Especificamente, abiraterona inibe seletivamente a enzima 17alfa-hidroxilase/C17,20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa nos tecidos testicular, suprarrenal e do tumor prostático e é necessária para a biossíntese de androgênios nestes tecidos. Ela catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respectivamente, pela 17 alfa-hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta em um aumento da produção de mineralocorticoides pelas suprarrenais (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides”).

O carcinoma prostático sensível aos androgênios responde ao tratamento que diminui os níveis de androgênios. Os tratamentos de privação de androgênios, tais como utilização de agonistas de LHRH ou orquiectomia, diminuem a produção de androgênio nos testículos, mas não afetam a produção de androgênios pelas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com **ZYTIGA®** diminui a testosterona sérica para níveis não detectáveis (utilizando análises comerciais) quando administrado com agonistas de LHRH (ou orquiectomia).

Efeitos farmacodinâmicos

ZYTIGA® diminui a testosterona sérica e outros androgênios a níveis menores que aqueles alcançados com o uso de agonistas de LHRH isolados ou pela orquiectomia. Isto é o resultado da inibição seletiva da enzima CYP17 necessária para a biossíntese de androgênios. O antígeno prostático específico (PSA) serve como um biomarcador em pacientes com câncer de próstata. Em um estudo clínico Fase 3 em pacientes que falharam à quimioterapia anterior com taxanos, 38% dos pacientes tratados com **ZYTIGA®** tiveram declínio de pelo menos 50% nos níveis de PSA em relação à linha de base comparado a 10% dos pacientes tratados com placebo.

A concentração sérica de testosterona é reduzida dentro de 12 horas após a administração da primeira dose do medicamento.

Uso de Espironolactona

Nos estudos clínicos pivotais com **ZYTIGA®** não se permitiu que os pacientes recebessem espironolactona uma vez que a mesma se liga ao receptor de androgênio e pode aumentar os níveis de PSA.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

Após a administração do acetato de abiraterona, a farmacocinética da abiraterona e do acetato de abiraterona foram estudadas em indivíduos saudáveis, pacientes com câncer de próstata avançado metastático e indivíduos sem câncer com insuficiência renal ou hepática. In vivo, o acetato de abiraterona é rapidamente convertido em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgênios (vide “Características Farmacológicas – Mecanismo de Ação”).

Absorção

Depois da administração oral do acetato de abiraterona em jejum, o tempo para alcançar a concentração plasmática máxima da abiraterona é de aproximadamente 2 horas.

A administração do acetato de abiraterona com alimento, comparada com a administração em jejum, resulta em aumento de até 17 vezes na exposição sistêmica média da abiraterona, dependendo do conteúdo de gordura da refeição. Em função da variação comum do conteúdo e da composição das refeições, o uso de **ZYTIGA®** com estas pode resultar em exposições altamente variáveis. Portanto, **ZYTIGA® não deve ser tomado com alimentos.** **ZYTIGA®** deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas após uma refeição. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Distribuição e ligação às proteínas

No plasma humano, a ligação da ¹⁴C-abiraterona às proteínas plasmáticas é de 99,8%. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 5.630L, sugerindo que a abiraterona é extensivamente distribuída para os tecidos periféricos.

Estudos in vitro demonstraram que o acetato de abiraterona é um inibidor da glicoproteína-P (P-gp). O acetato de abiraterona pode aumentar a exposição a medicamentos administrados concomitantemente, os quais são substratos da P-gp, entretanto, como o acetato de abiraterona é rapidamente convertido em abiraterona, não se espera inibição sistêmica da P-gP.

Metabolismo

Após a administração oral de ¹⁴C-acetato de abiraterona na forma de cápsulas, o acetato de abiraterona é hidrolisado para abiraterona, a qual sofre metabolismo incluindo sulfatação, hidroxilação e oxidação, primariamente no fígado. A maior parte da radioatividade circulante (aproximadamente 92%) é encontrada na forma de metabólitos de abiraterona. Entre os 15 metabólitos detectáveis, dois metabólitos principais, sulfato de abiraterona e sulfato de N-óxido abiraterona, representam aproximadamente 43% da radioatividade total cada um.

Eliminação

A meia-vida média da abiraterona no plasma é de aproximadamente 15 horas, com base em dados de sujeitos sadios. Após a administração oral de ¹⁴C-acetato de abiraterona, aproximadamente 88% da dose radioativa é recuperada nas fezes e aproximadamente 5% na urina. Os principais compostos presentes nas fezes são o acetato de abiraterona inalterado e a abiraterona (aproximadamente 55% e 22% da dose administrada, respectivamente).

Populações especiais

Insuficiência hepática

A farmacocinética da abiraterona foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada pré-existente (Classe A e B de Child-Pugh, respectivamente) e em indivíduos sadios controle. A exposição sistêmica à abiraterona depois de uma dose oral de 1000 mg aumentou em aproximadamente 11% e 260% em indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada pré-existente, respectivamente. A meia-vida média da abiraterona é prolongada para aproximadamente 18 horas em indivíduos com insuficiência hepática leve e aproximadamente 19 horas em indivíduos com insuficiência hepática moderada. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve pré-existente. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de acetato de abiraterona quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. **ZYTIGA®** deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco (vide "Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática" e "Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática"). **ZYTIGA®** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave. Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com **ZYTIGA®**, pode ser necessário suspender o tratamento e ajustar a dose (vide "Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática" e "Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática").

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética da abiraterona foi comparada entre pacientes com doença renal terminal que estavam em um cronograma de hemodiálise estável e em indivíduos controle correspondentes, com função renal normal. A exposição sistêmica à abiraterona depois de uma dose oral única de 1000 mg não aumentou em pacientes com doença renal terminal em diálise.

A administração de **ZYTIGA®** em pacientes com insuficiência renal, incluindo insuficiência renal grave, não requer redução da dose (vide "Posologia e Modo de Usar - Insuficiência renal").

Efeitos no intervalo QT

Em um estudo de segurança cardiovascular em pacientes com câncer de próstata avançado metastático não houve efeitos significativos do acetato de abiraterona sobre o intervalo QT/QTc.

Dados de segurança pré-clínicos

- Toxicidade reprodutiva

Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas, o acetato de abiraterona reduziu a fertilidade, o que foi completamente reversível em 4 a 16 semanas após a interrupção da administração do acetato de abiraterona.

Em um estudo de toxicidade do desenvolvimento nos ratos, o acetato de abiraterona afetou a gravidez, incluindo peso fetal reduzido e sobrevivência. Efeitos na genitália externa foram observados apesar do acetato de abiraterona não ser teratogênico.

Nestes estudos de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento realizados em ratos, todos os efeitos foram relacionados à atividade farmacológica da abiraterona.

ZYTIGA® é contraindicado na gravidez (vide “Contraindicações”).

- Carcinogênese e mutagenicidade

O acetato de abiraterona não foi carcinogênico em um estudo de 6 meses, em camundongo transgênico (Tg.rasH2).

Em um estudo de carcinogenicidade de 24 meses em ratos, o acetato de abiraterona aumentou a incidência de neoplasias de células intersticiais dos testículos. Este resultado é considerado relacionado à ação farmacológica da abiraterona e a especificidade do rato. O acetato de abiraterona não foi carcinogênico em ratas.

O acetato de abiraterona e a abiraterona foram desprovidos de potencial genotóxico no painel padrão de testes de genotoxicidade, incluindo ensaio de mutação reversa bacteriana in vitro (teste de Ames), teste de aberração cromossômica de mamíferos in vitro (usando linfócitos humanos) e ensaio de micronúcleo de rato in vivo.

- Toxicologia animal

Em todos os estudos de toxicidade em animais, os níveis circulantes de testosterona foram reduzidos de forma significativa. Como resultado, foram observadas reduções no peso de órgãos e alterações morfológicas e/ou histopatológicas nos órgãos reprodutivos e nas glândulas suprarrenal, hipófise e mamária. Todas as alterações foram completa ou parcialmente reversíveis. As alterações nos órgãos reprodutivos e órgãos sensíveis aos androgênios são consistentes com a farmacologia da abiraterona. Todas as alterações hormonais relacionadas ao tratamento foram revertidas ou pareceram estar se resolvendo após um período de recuperação de 4 semanas.

4. CONTRAINDIÇÕES

Este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas (vide “Advertências e Precauções – Uso durante a gravidez”).

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente presente na formulação.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Categoria X de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides

ZYTIGA® pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica (vide “Reações Adversas”) como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17 (vide “Características Farmacológicas – Mecanismos de Ação”). A administração concomitante de um corticosteroide suprime o estímulo do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando em redução da incidência e da gravidade destas reações adversas. É necessário ter cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas pré-existentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica, como por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular. Na experiência pós-comercialização, o prolongamento do intervalo QT e Torsades de Pointes foram observados em pacientes que desenvolvem hipocalêmia ou têm condições cardiovasculares subjacentes durante o tratamento com **ZYTIGA®**.

ZYTIGA® deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança de **ZYTIGA®** em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50%, ou insuficiência cardíaca Classe III ou IV da “New York Heart Association” (NYHA) (no Estudo 301), ou insuficiência cardíaca Classe II a IV da NYHA (nos Estudos 3011 e 302) não foi estabelecida (vide “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”). A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com **ZYTIGA®**.

A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados pelo menos mensalmente. O prolongamento de QT foi observado em pacientes com hipocalêmia em associação com o tratamento com **ZYTIGA®**.

Densidade óssea

Diminuição da densidade óssea pode ocorrer em homens com câncer de próstata avançado metastático (câncer de próstata resistente à castração). O uso de **ZYTIGA®** em combinação com um glicocorticoide pode aumentar esse efeito.

Efeitos do músculo esquelético

Casos de miopia foram relatados em pacientes tratados com **ZYTIGA®**. Alguns pacientes apresentaram abdomiólise com insuficiência renal. A maioria dos casos foi desenvolvida no primeiro mês de tratamento e recuperada após a retirada de **ZYTIGA®**. Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopia/rabdomiólise.

Hepatotoxicidade e insuficiência hepática

Aumentos acentuados das enzimas hepáticas levando à descontinuação do medicamento ou modificação da dose ocorreram em estudos clínicos controlados (vide “Reações Adversas”). Os níveis séricos de transaminases e bilirrubina devem ser avaliados **antes de iniciar o tratamento** com **ZYTIGA®**, **a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento** e, depois disso, **mensalmente**. Se sintomas clínicos ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade forem observados, as transaminases séricas devem ser avaliadas imediatamente. Se a qualquer

momento os níveis de ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) aumentarem mais de 5 vezes o limite superior da normalidade ou se os níveis de bilirrubina se elevarem acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com **ZYTIGA®** deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado.

A retomada do tratamento com **ZYTIGA®** somente pode ocorrer após o retorno dos testes de função hepática aos níveis da linha de base e em nível de dose reduzida (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática”).

Em pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, **ZYTIGA®** deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com **ZYTIGA®**.

Pacientes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos estudos clínicos; portanto, o uso de **ZYTIGA®** nesta população não é recomendado.

Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de acetato de abiraterona quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C).

Não é possível prever o ajuste da dose. **ZYTIGA®** deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática” e “Características Farmacológicas – Populações especiais”). **ZYTIGA®** não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática” e “Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais”). Há raros relatos de pós-comercialização de insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante, alguns com desfecho fatal (vide “Reações Adversas”).

Retirada dos corticosteroides e cobertura de situações de estresse

Recomenda-se cautela e, se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de **ZYTIGA®** continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoides (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides”).

Em pacientes recebendo prednisona ou prednisolona que estão sujeitos a estresse fora do comum, uma dose aumentada de um corticosteroide pode ser indicada antes, durante ou depois da situação de estresse.

Uso com quimioterapia

A segurança e a eficácia do uso concomitante de **ZYTIGA®** e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida (vide “Resultados de Eficácia”).

Uso em combinação com dicloreto de rádio 223

Em um estudo clínico randomizado em pacientes assintomático ou levemente sintomático com câncer de próstata resistente à castração metastático predominantemente óssea, no momento da descoberta, a adição de dicloreto de rádio 223 a **ZYTIGA®** mais prednisona/prednisolona mostrou um aumento na mortalidade e uma taxa aumentada de fratura.

O dicloreto de rádio 223 não é recomendado para uso em combinação com **ZYTIGA®** mais prednisona/prednisolona fora dos estudos clínicos.

Potenciais riscos

Há risco potências de anemia e disfunção sexual em homens com câncer de próstata resistente à castração, incluindo os pacientes em tratamento com **ZYTIGA®**.

Uso durante a gravidez (Categoria X)

ZYTIGA® é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas (vide “Contraindicações”).

Não há dados em humanos sobre o uso de **ZYTIGA®** na gravidez e **ZYTIGA®** não é para uso em mulheres em idade fértil. É esperado que o uso de um inibidor da CYP17 pela mãe produza alterações em níveis hormonais que poderiam afetar o desenvolvimento do feto (vide “Características Farmacológicas – Mecanismo de ação” e “Dados de segurança pré-clínicos – Toxicidade reprodutiva”).

Não se sabe se a abiraterona ou seus metabólitos estão presentes no sêmen. O uso de preservativo é necessário se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher grávida. Se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher em idade fértil, ele deve utilizar preservativo com outro método contraceptivo efetivo.

Para evitar exposição inadvertida, mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear **ZYTIGA®** 250 mg comprimido não revestido sem proteção, por exemplo, sem luvas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso durante a lactação

ZYTIGA® não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se o acetato de abiraterona ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de **ZYTIGA®** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é esperado que **ZYTIGA®** afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos alimentos no acetato de abiraterona

A administração de **ZYTIGA®** com alimentos aumenta significantemente a absorção do acetato de abiraterona. A eficácia e a segurança de **ZYTIGA®** administrado com alimento não foram estabelecidas. **ZYTIGA® não deve ser tomado com alimentos** (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Propriedades Farmacocinéticas – Absorção”).

Interação com outros medicamentos

Potencial de outros medicamentos para afetar a exposição à abiraterona

Em um estudo clínico de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis tratados previamente com um induutor forte de CYP3A4 (rifampicina, dose diária de 600 mg, por 6 dias), seguido de uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona, houve redução de 55% na AUC ∞ plasmática média de abiraterona.

Indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital) devem ser evitados durante o tratamento com **ZYTIGA®**, ou utilizados acompanhados de uma avaliação cuidadosa da eficácia clínica.

Em um estudo clínico separado de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis, a coadministração de cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, não teve efeito clínico significativo na farmacocinética da abiraterona.

Potencial do ZYTIGA® para afetar a exposição a outros medicamentos

A abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C8 metabolizadoras de medicamentos.

Em um estudo clínico para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP2D6 dextrometorfano, a exposição sistêmica (AUC) do dextrometorfano aumentou em aproximadamente 200%. A AUC₂₄ para o dextrorfanol, o metabólito ativo do dextrometorfano, aumentou cerca de 33%.

Recomenda-se cautela quando **ZYTIGA®** é administrado com medicamentos ativados ou metabolizados pela CYP2D6, particularmente com medicamentos que têm índice terapêutico estreito. A redução da dose de medicamentos com índice terapêutico estreito metabolizados pela CYP2D6 deve ser considerada.

No mesmo estudo para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP1A2 teofilina, não foi observado aumento na exposição sistêmica à teofilina.

Em um estudo de interação medicamentosa com CYP2C8 em indivíduos saudáveis, a AUC de pioglitazona aumentou em 46% e as AUCs para M-III e M-IV, os metabólitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10% cada um quando a pioglitazona foi administrada concomitantemente com uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Embora estes resultados indiquem que não é esperado aumento clinicamente relevante na exposição quando **ZYTIGA®** é combinado com medicamentos que são predominantemente eliminados via CYP2C8, os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade relacionada aos substratos da CYP2C8 com índice terapêutico estreito, se utilizados concomitantemente com **ZYTIGA®**.

Interações com álcool e nicotina

Não há dados disponíveis sobre a interação de acetato de abiraterona e álcool ou nicotina.

Uso com produtos conhecidos por prolongar o intervalo QT

Uma vez que o tratamento de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se cautela ao administrar **ZYTIGA®** com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de

induzir *torsades de pointes*, como a classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Uso com espironolactona

A espironolactona liga-se ao receptor de andrógenos e pode aumentar os níveis de antígeno prostático específico (PSA). O uso com **ZYTIGA®** não é recomendado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZYTIGA® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Aspecto físico

ZYTIGA® 250 mg comprimidos não revestido

Os comprimidos não revestidos de **ZYTIGA®** 250 mg têm formato oval e são brancos a quase brancos.

ZYTIGA® 500 mg comprimidos revestidos

Os comprimidos revestidos de **ZYTIGA®** 500 mg têm formato oval, roxos e são marcados de um lado com “AA” e do outro lado com “500”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada de **ZYTIGA®** é 1000 mg (dois comprimidos de 500 mg ou quatro comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, **que não deve ser realizada durante a refeição**. **ZYTIGA®** deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas após uma refeição. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Absorção”). A dose máxima diária de 1000 mg (dois comprimidos de 500 mg ou quatro comprimidos de 250 mg) não deve ser excedida.

A terapia concomitante de privação de andrógenos (ADT) deve ser usada em combinação com **ZYTIGA®** e prednisona/prednisolona em câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam sob tratamento hormonal por não mais de três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (hormônio sensível).

Dose de prednisona ou prednisolona

Para câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônio ou câncer de próstata hormônio-sensível metastático (mHNPC), **ZYTIGA®** é utilizado com 5 mg de prednisona ou prednisolona diariamente.

Para o câncer da próstata metastático resistente à castração (mCRPC), **ZYTIGA®** é utilizado com 10 mg de prednisona ou prednisolona diariamente.

Monitoramento recomendado

Os níveis de transaminases séricas e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com **ZYTIGA®**, a cada duas semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e após este período, mensalmente. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados mensalmente (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides” e “Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática”).

Recomenda-se que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a progressão dos níveis de PSA (Antígeno Prostático Específico) associada à progressão radiográfica e sintomática ou clínica.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve pré-existente. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de acetato de abiraterona quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. **ZYTIGA®** deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e insuficiência hepática” e “Características Farmacológicas – Populações especiais”). **ZYTIGA®** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática” e “Propriedade Farmacocinéticas – Populações especiais”).

Manejo da dose para pacientes com aumento das transaminases durante o tratamento

Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com **ZYTIGA®** [aumentos da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) 5 vezes acima do limite superior da normalidade ou aumento da bilirrubina 3 vezes acima do limite superior da normalidade] o tratamento deve ser suspenso imediatamente até a normalização dos testes de função hepática (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática”). O tratamento pode ser reiniciado com redução da dose para 500 mg (1 comprimido de 500 mg ou 2 comprimidos de 250 mg) uma vez ao dia, após os testes de função hepática retornarem aos níveis basais do paciente. Para os pacientes nos quais o tratamento está sendo reintroduzido, as transaminases séricas e a bilirrubina devem ser monitoradas no mínimo a cada duas semanas durante 3 meses e depois disso mensalmente. Se ocorrer hepatotoxicidade com a dose reduzida de 500 mg/dia, descontinuar o tratamento com **ZYTIGA®**. As doses reduzidas não devem ser tomadas com alimentos (vide “Posologia e Modo de Usar – Posologia”).

Se os pacientes desenvolverem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, **ZYTIGA®** deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com **ZYTIGA®**.

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de acetato de abiraterona, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o acetato de abiraterona não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Em uma análise das reações adversas dos estudos compostos de Fase 3 com **ZYTIGA®**, as reações adversas que foram observadas em ≥ 10% dos pacientes foram: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário, e aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase.

ZYTIGA® pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação. Em estudos Fase 3, os efeitos mineralocorticoides esperados observados mais frequentemente em pacientes tratados com **ZYTIGA®** em comparação ao placebo foram: hipopotassemia (18% versus 8%), hipertensão (22% versus 16%) e retenção hídrica (edema periférico) (23% versus 17%), respectivamente. Em pacientes tratados com **ZYTIGA®** versus pacientes tratados com placebo: hipopotassemia de grau 3 e 4 foi observada em 6% versus 1%, hipertensão de grau 3 e 4 foi observada em 7% versus 5%, e retenção hídrica de grau 3 e 4 foi observada em 1% versus 1% dos pacientes, respectivamente. Em geral, foi possível controlar com êxito os efeitos mineralocorticoides com medicamentos. O uso concomitante de corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides”).

Em um estudo de Fase 3 de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco não tratados anteriormente com hormônio (mHNPC) com diagnóstico recente ou pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível metastático (mHSPC) (Estudo 3011) que recebiam e permaneceram no ADT (um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante [LHRH] ou uma orquiectomia), **ZYTIGA®** foi administrado em uma dose de 1000 mg ao dia em

combinação com baixa dose de prednisona (5 mg ao dia) e ADT no braço de tratamento ativo; ADT e placebo foram administrados aos pacientes do grupo controle. A duração mediana do tratamento com **ZYTIGA®** foi de 24 meses.

As reações adversas que ocorreram a uma taxa $\geq 1\%$ (todos os graus) são apresentadas na Tabela 7:

Tabela 7: Reações adversas $\geq 1\%$ dos pacientes no Estudo 301^a

			ZYTIGA® 1000 mg ao dia com prednisona e ADT n=597^b						Placebos e ADT n=602 ^b			
Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência	Incidência			Frequência	Incidência			Todos graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
			Todos graus %	Grau 3 %	Grau 4 %		Todos graus %	Grau 3 %	Grau 4 %			
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipopotassemia	Muito comum	20,4%	9,5%	0,8%	Comum (frequente)	3,7%	1,2%	0,2%			
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Muito comum	36,7%	20,3%	0%	Muito comum	22,1%	9,8%	0,2%			

^a Todos os pacientes receberam agonista LHRH ou foram submetidos a uma orquiectomia,

^b n=pacientes avaliados quanto à segurança.

Em um estudo Fase 3 de pacientes com câncer de próstata avançado metastático (Estudo 301) que estavam usando agonista LHRH ou que haviam sido submetidos previamente à orquiectomia, no grupo do tratamento ativo, **ZYTIGA®** foi administrado na dose de 1000 mg/dia em combinação com dose baixa de prednisona ou prednisolona (10 mg/dia); no grupo controle, foi administrado placebo mais dose baixa de prednisona ou prednisolona (10 mg/dia). Os pacientes incluídos eram intolerantes ou haviam falhado a esquemas prévios de quimioterapia, um dos quais contendo docetaxel. A duração média do tratamento com **ZYTIGA®** foi 8 meses.

As reações adversas que ocorreram em taxa $\geq 1\%$ (todos os graus) estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Reações adversas em $\geq 1\%$ dos pacientes no Estudo 301^a.

	ZYTIGA® 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=791^b		Placebo com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=394^b

Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência	Incidência			Frequência	Incidência		
			Todos graus %	Grau 3 %	Grau 4 %		Todos graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico	Muito comum	25	1	<1	Muito Comum	17	1	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipopotassemia	Muito comum	17	3	<1	Comum (frequente)	8	1	0
	Hipertrigliceridemia	Comum (frequente)	1	<1	0	Incomum	0	0	0
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário	Muito comum	12	2	0	Comum (frequente)	7	1	0
Distúrbios hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada	Comum (frequente)	3	1	0	Comum (frequente)	1	<1	<1
Danos, envenenamento e complicações em procedimentos	Fraturas ^c	Comum (frequente)	6	1	<1	Comum (frequente)	2	0	0
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Comum (frequente)	9	1	0	Comum (frequente)	7	<1	0
Distúrbios cardíacos	Insuficiência cardíaca ^d	Comum (frequente)	2	2	<1	Comum (frequente)	1	0	<1
	Angina pectoris	Comum (frequente)	1	<1	0	Comum (frequente)	1	0	0
	Arritmia	Comum (frequente)	1	0	0	Incomum	0	0	0
	Fibrilação atrial	Comum (frequente)	2	1	0	Comum (frequente)	1	1	0
	Taquicardia	Comum (frequente)	3	0	0	Comum (frequente)	2	0	0

^a Todos os pacientes estavam recebendo um agonista de LHRH ou haviam sido submetidos à orquiectomia;

^b n= pacientes avaliados para segurança;

^c “Fraturas” inclui todas as fraturas, com exceção às fraturas patológicas;

^d “Insuficiência cardíaca” também inclui insuficiência cardíaca congestiva, disfunção do ventrículo esquerdo e fração de ejeção diminuída.

Em um segundo estudo clínico Fase 3, multicêntrico, controlado com placebo (Estudo 302), em pacientes com câncer de próstata avançado metastático assintomático ou levemente sintomático, virgens de quimioterapia, que faziam uso de agonistas de LHRH ou haviam sido submetidos previamente à orquiectomia, **ZYTIGA®** foi também administrado na dose de 1000 mg ao dia, em associação a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona de 10 mg ao dia no braço

experimental. Os pacientes do grupo controle receberam placebo e dose baixa de prednisona ou prednisolona de 10 mg ao dia. A duração média do tratamento com **ZYTIGA®** no Estudo 302 foi de 13,8 meses.

As reações adversas que ocorreram em taxa ≥1% (todos os graus) estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Reações adversas em ≥ 1% dos pacientes no Estudo 302^a

			ZYTIGA® 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=542^b						Placebo com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=540^b		
Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência	Incidência			Frequência	Incidência			Frequência	Incidência
			Todos graus %	Grau 3 %	Grau 4 %		Todos graus %	Grau 3 %	Grau 4 %		
Distúrbios gastrintestinais	Dispepsia	Muito comum	11	0	0	Comum (frequente)	5	<1	0		
Distúrbios hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada	Muito comum	12	5	1	Comum (frequente)	5	1	<1		
	Aspartato aminotransferase aumentada	Muito comum	11	3	0	Comum (frequente)	5	1	0		
Distúrbios renais e urinários	Hematúria	Muito comum	10	1	0	Comum (frequente)	6	1	0		

^a Todos os pacientes estavam recebendo um agonista de LHRH ou haviam sido submetidos à orquiectomia;

^b n= pacientes avaliados para segurança;

As reações adversas mais comuns obtidas dos dados de estudos Fase 3 que resultaram na descontinuação do fármaco foram alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase aumentadas, e hipopotassemia (cada uma em <1% dos pacientes que receberam **ZYTIGA®**).

A reação adversa ao medicamento insuficiência da suprarrenal ocorreu nos estudos clínicos Fase 3 a uma taxa de 0,3% em pacientes que receberam **ZYTIGA®** e a uma taxa de 0,1% em pacientes que receberam placebo.

Nos estudos Fase 3, 70% dos pacientes tinham idade ≥ 65 anos e 27% tinham idade ≥75 anos em pacientes recebendo **ZYTIGA®**. Não foram observadas diferenças relativas à segurança entre estes pacientes mais idosos e pacientes mais jovens.

Efeitos cardiovasculares

Nos três estudos Fase 3 foram excluídos pacientes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significante evidenciada por infarto do miocárdio, eventos de trombose arterial nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, insuficiência cardíaca Classe III ou IV da NYHA (Estudo 301) ou insuficiência cardíaca Classe II a IV

(Estudos 3011 e 302) ou medição de fração de ejeção <50%. Todos os pacientes incluídos (tanto os pacientes tratados com o ativo como com o placebo) foram tratados concomitantemente com tratamento de privação androgênica, predominantemente uso de agonistas de LHRH, a qual foi associada com diabetes, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardíaca súbita. Nos estudos Fase 3, a incidência de reações adversas cardiovasculares em pacientes que receberam **ZYTIGA®** em comparação aos pacientes que receberam placebo foi a seguinte: fibrilação atrial (2,6% versus 2,0%); taquicardia (1,9% versus 1,0%); angina pectoris (1,7% versus 0,8%); insuficiência cardíaca (0,7% versus 0,2%) e arritmia (0,7% versus 0,5%).

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade medicamentosa com níveis elevados de ALT, AST e bilirrubina total foi relatada em pacientes tratados com **ZYTIGA®**. Entre os estudos clínicos de Fase 3, hepatotoxicidade de grau 3 e 4 (por exemplo, aumentos > 5 vezes o limite superior da normalidade da ALT ou AST ou aumento >1,5 vezes o limite superior da normalidade da bilirrubina) foram relatados em aproximadamente 6% dos pacientes que receberam **ZYTIGA®**, tipicamente durante os 3 primeiros meses após o início do tratamento.

No Estudo 3011, foi observada hepatotoxicidade grau 3 ou 4 em 8,4% dos pacientes tratados com **ZYTIGA®**. Dez pacientes que receberam **ZYTIGA®** foram descontinuados devido à hepatotoxicidade; dois tinham hepatotoxicidade grau 2, seis tinham hepatotoxicidade grau 3 e dois tinham hepatotoxicidade grau 4. Nenhum paciente faleceu por hepatotoxicidade no Estudo 3011. No Estudo clínico 301, os pacientes com níveis basais elevados de ALT ou AST foram mais propensos a apresentar elevações dos testes de função hepática do que aqueles cujos valores iniciais eram normais. Quando foram observados aumentos da ALT ou AST maior que 5 vezes o limite superior da normalidade ou aumentos da bilirrubina maior que 3 vezes o limite superior da normalidade, **ZYTIGA®** foi suspenso ou descontinuado. Em duas ocasiões ocorreram aumentos acentuados dos testes de função hepática (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática”). Estes dois pacientes com função hepática normal na linha de base apresentaram aumentos da ALT ou AST de 15 a 40 vezes o limite superior da normalidade e aumentos da bilirrubina de 2 a 6 vezes o limite superior da normalidade. Com a descontinuação de **ZYTIGA®**, os testes de função hepática normalizaram em ambos os pacientes e um paciente foi tratado novamente com **ZYTIGA®**, sem recorrência dos aumentos. No Estudo clínico 302, elevações de ALT ou AST grau 3 ou 4 foram observadas em 35 (6,5%) dos pacientes tratados com **ZYTIGA®**. As elevações das aminotransferases se resolveram em todos, exceto em 3 pacientes (2 com novas metástases hepáticas múltiplas e 1 com elevação de AST aproximadamente após 3 semanas da última dose de **ZYTIGA®**). No estudo clínico Fase 3, a descontinuação do tratamento devido à elevação de ALT e AST ou da função hepática anormal foi relatada em 1,1% dos pacientes tratados com **ZYTIGA®** e 0,6% dos pacientes tratados com placebo. Nenhum óbito por hepatotoxicidade foi relatado.

Em estudos clínicos, o risco de hepatotoxicidade foi amenizado pela exclusão de pacientes com hepatite ou anormalidades significativas nos testes de função hepática. No Estudo 3011, pacientes com ALT basal e AST > 2,5 vezes o limite superior da normalidade, bilirrubina > 1,5 vezes o limite superior da normalidade ou aqueles com hepatite viral ativa ou sintomática ou disfunção hepática crônica; ascite ou distúrbios hemorrágicos secundários para disfunção hepática foram excluídos. No Estudo 301, pacientes com ALT e AST basais ≥ 2,5 vezes o limite superior

da normalidade, na ausência de metástases hepáticas, e maior que 5 vezes o limite superior da normalidade, na presença de metástases hepáticas, foram excluídos. No Estudo clínico 302, pacientes com metástases hepáticas não foram elegíveis e pacientes com ALT e AST basais \geq 2,5 vezes o limite superior da normalidade foram excluídos. As alterações nos testes de função hepática que se desenvolveram em pacientes participando de estudos clínicos foram vigorosamente manejados pela interrupção do tratamento e permissão para reiniciá-lo apenas depois do retorno dos testes de função hepática ao nível basal do paciente (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática”). Os pacientes que apresentaram elevações da ALT ou AST maior que 20 vezes o limite superior da normalidade não reiniciaram o tratamento. A segurança do reinício do tratamento em tais pacientes é desconhecida. O mecanismo para hepatotoxicidade associado com **ZYTIGA®** não é compreendido.

Experiência de pós-comercialização

As reações adversas apresentadas a seguir, foram identificadas durante a experiência pós-comercialização, com base em relatos espontâneos com o uso de **ZYTIGA®**.

Classe de Sistema de Órgãos

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Reação rara (\geq 1/10.000 e $<$ 1/1.000): alveolite alérgica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Reação incomum (\geq 1/1.000 e $<$ 1/100): rabdomiólise, miopatia.

Distúrbios hepatobiliares:

Reação rara (\geq 1/10.000 e $<$ 1/1.000): hepatite fulminante, insuficiência hepática aguda.

Distúrbios cardíacos:

Muito raros ($<$ 1/1.000 e $<$ 1/10.000): prolongamento do intervalo QT e Torsades de Pointes (observados em pacientes que desenvolveram hipocalémia ou tinham condições cardiovasculares subjacentes).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação, nova concentração e nova forma farmacêutica 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose em humanos é limitada.



Não há antídoto específico. Em caso de superdose, a administração de **ZYTIGA®** deve ser interrompida e medidas gerais de suporte devem ser adotadas, incluindo o monitoramento para arritmias. A função hepática também deve ser avaliada.

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



DIZERES LEGAIS - COMPRIMIDOS NÃO REVESTIDOS DE 250MG

MS – 1.1236.3401

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP – CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon, Inc. – Mississauga – Canadá

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag S.p.A. – Latina – Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68

OU

Fabricado por:

Patheon, Inc. – Mississauga – Canadá

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira



®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/05/2019.



CCDS 1904

VPS 10



DIZERES LEGAIS – COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE 500MG

MS – 1.1236.3420

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. – Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP
– CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon, Inc. – Bourgoin Jallieu – França.

Embalado por:

Janssen-Cilag S.p.A. – Latina – Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. – Rodovia Presidente Dutra, km 154 – São José dos Campos – SP – CNPJ
51.780.468/0002-68



®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/05/2019.



CCDS 1904

VPS 10

	Dados das alterações de bulas									
Produto	Dados da submissão eletrônica		Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Zytiga (acetato de abiraterona)	15/04/2013	0286767/13-2	Inclusão inicial de texto de bula- RDC 60/12	15/04/2013	0286767/13-2	Inclusão inicial de texto de bula- RDC 60/12	15/04/2013	Inclusão Inicial de texto de bula	VP/VPS	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	16/08/2013	0679949/13-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2012	0546749/12-7	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	12/08/2013	VP: 1 e 8 VPS: 1, 2, 5 e 9	VP/VPS	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	13/01/2014	0023494/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2014	0023494/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	13/01/2014	VP: 4 VPS: 6	VP/VPS	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	26/05/2014	0411818/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2014	0411818/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	26/05/2014	VPS: 6	VPS 01	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	06/01/2015	0006418/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2015	0006418/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/17	06/01/2015	VP: 8 VPS: 9	VP 02/VPS 02	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	24/06/2015	0555617/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2015	0555617/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/17	24/06/2015	VPS: 3	VPS 03	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	23/12/2015	1113012/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2015	1113012/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/17	23/12/2015	VP: 4 e 8 VPS: 5 e 9	VP 04/VPS 04	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	26/05/2017	1004646/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/05/2017	1004646/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/17	26/05/2017	VP: 8 e Dizeres Legais VPS: 9 e Dizeres Legais	VP 05/VPS 05	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	05/02/2018	0093563/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2018	0918866/17-5	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	05/02/2018	VP: 1 e 8 VPS: 1, 2, 5, 8 e 9	VP 06/VPS 06	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	05/04/2018	0262351/18-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	0262351/18-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2018	VP: 3 e 4 VPS: 4, 5 e 9	VP07/VPS 07	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	12/12/2018	1172335/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2018	1172335/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2018	VP: 4 e 6 VPS: 3, 5 e 8	VP08/VPS 08	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120
Zytiga (acetato de abiraterona)	26/12/2018	1209451/18-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2016	2243181/16-1	Registro de Forma Farmacêutica Nova no País e Inclusão de Nova Concentração no País	24/12/2018	VP: Apresentação, Composição, 4, 5, 6, 8, Dizeres Legais VPS: Apresentação, Composição, 3, 5, 7, 8, 9, Dizeres Legais	VP09/VPS 09	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
Zytiga (acetato de abiraterona)	28/02/2019	0191323/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	0191323/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP09.1/V PS09.1	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
Zytiga (acetato de abiraterona)	30/05/2019	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 e Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/05/2019	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 e Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/05/2019	VP: 4 e 8 VPS: 5 e 9	VP10/VPS 10	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120 500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60

Pulmozyme®

(alfadornase)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução para inalação
1,0 mg/mL

Outros produtos para o aparelho respiratório

APRESENTAÇÃO

Pulmozyme® é uma solução para inalação, apresentado em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.

VIA INALATÓRIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada ampola contém 1,0 mg/mL de alfadornase.

Excipientes: água para injetáveis, cloreto de cálcio diidratado e cloreto de sódio, sem conservante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Pulmozyme®**.

1. INDICAÇÕES

A administração diária de **Pulmozyme®**, juntamente com a terapêutica convencional, está indicada:

- para o tratamento de pacientes portadores de fibrose cística (FC) com capacidade vital forçada (CVF) acima de 40% do previsto, para reduzir a frequência das infecções respiratórias que requerem antibioticoterapia intravenosa e melhorar a função respiratória;
- para o tratamento de pacientes portadores de fibrose cística com idade inferior a 5 anos nos quais há potencial de benefício para a função pulmonar ou risco de ocorrência de infecção das vias respiratórias inferiores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pulmozyme® foi avaliado em um amplo estudo clínico, randomizado, controlado com placebo, conduzido em pacientes portadores de fibrose cística clinicamente estáveis, com idades a partir de 5 anos, com capacidade vital forçada (CVF) basal maior ou igual a 40% do previsto e recebendo os tratamentos convencionais para fibrose cística. Os pacientes foram tratados com placebo (325 pacientes) 2,5 mg de **Pulmozyme®**, uma vez ao dia (322 pacientes), ou 2,5 mg de **Pulmozyme®**, duas vezes ao dia (321 pacientes), durante 6 meses, administrado através de um nebulizador Hudson T Up-draft II acoplado a um compressor de ar Pulmo-Aide. Ambas as doses de **Pulmozyme®** produziram reduções significativas, em comparação com o grupo placebo, nos pacientes que desenvolveram infecções do trato respiratório requerendo o uso de antibióticos parenterais.

A administração de **Pulmozyme®** reduziu o risco relativo de adquirir uma infecção do trato respiratório, em 27% e 29%, com a dose diária de 2,5 mg, uma vez ao dia e duas vezes ao dia, respectivamente (vide Tabela 1). Os dados sugerem que os efeitos de **Pulmozyme®** em infecções do trato respiratório em pacientes mais velhos (> 21 anos) podem ser menores que aqueles observados em pacientes mais jovens, podendo a posologia de duas vezes ao dia ser necessária para os pacientes mais velhos. Pacientes com uma CVF basal > 85% também podem se beneficiar com dose duas vezes ao dia (vide Tabela 1). A redução do risco de infecção respiratória, observada em pacientes tratados com **Pulmozyme®** persistiu durante todo o período de estudo de seis meses e não se correlaciona diretamente com a melhora do VEF₁ durante as duas semanas iniciais da terapia.

Após oito dias do início do tratamento com **Pulmozyme®**, o VEF₁ aumentou em 7,9% nos pacientes que receberam uma dose ao dia e 9,0% nos que receberam duas doses ao dia, em comparação com os valores basais. O VEF₁ médio observado durante o tratamento prolongado aumentou em 5,8% do estado basal no esquema de administração de 2,5 mg ao dia e 5,6% em relação ao valor basal no esquema de

administração de 2,5 mg, duas vezes ao dia. Os pacientes que receberam placebo não apresentaram modificações médias significativas nas provas de função pulmonar. Para pacientes com idade de 5 anos ou acima, com CVF basal igual ou superior a 40%, a administração de **Pulmozyme®** reduziu a incidência da ocorrência da primeira infecção respiratória requerendo antibióticos parenterais, além de melhorar o VEF₁ médio, independentemente da idade e da CVF basal.

Tabela 1 – Incidência da primeira infecção do trato respiratório com indicação de antibioticoterapia parenteral em um estudo controlado

	Placebo (n = 325)	2,5 mg, uma vez ao dia (n = 322)	2,5 mg, duas vezes ao dia (n = 321)
% de pacientes infectados	43%	34%	33%
Risco relativo (<i>versus</i> placebo)		0,73	0,71
Valor do p (<i>versus</i> placebo)		0,015	0,007
Subgrupo por idade e CVF basal	Placebo (n)	2,5 mg, uma vez ao dia (n)	2,5 mg, duas vezes ao dia (n)
Idade			
5 – 20 anos	42% (201)	25% (199)	28% (184)
21 anos ou mais	44% (124)	48% (123)	39% (137)
CVF Basal			
40 – 85% do previsto	54% (194)	41% (201)	44% (203)
> 85% do previsto	27% (131)	21% (121)	14% (118)

Outros estudos

Pulmozyme® não beneficiou a função pulmonar com o uso a curto prazo em pacientes com CVF inferior a 40% do previsto. Estão em andamento estudos para verificar o impacto do uso crônico sobre a função pulmonar e o risco de infecção nessa população. Os estudos clínicos indicaram que a terapia com **Pulmozyme®** pode continuar ou ser iniciada na vigência de uma infecção respiratória reagudizada. Estudos de curto prazo de estabelecimento de dose demonstraram que doses maiores que 2,5 mg, duas vezes ao dia, não proporcionaram melhora no VEF₁. Pacientes que receberam a medicação em um esquema cíclico (isto é, administração de **Pulmozyme®** 10 mg, duas vezes ao dia, durante 14 dias, seguido de período de 14 dias sem medicação) apresentaram rápida melhora no VEF₁ com o início de cada ciclo e retorno ao estado basal com cada retirada de **Pulmozyme®**.

Referências bibliográficas

1. Wagener JS et al. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. J Pediatr; v. 133, p. 486-491, 1998. (CDS Vs 1.0)
2. Final Report Genentech Study No Z0644g. A phase II, multicenter, open-label pilot study to determine the safety and deposition of a single daily dose of aerosolized Pulmozyme (dornase alfa) in young cystic fibrosis patients. 25 February 1997. (CDS Vs 1.0)
3. Fuchs HJ et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med, v. 331, p. 637-642, 1994. (CDS Vs 1.0)
4. Final Report, Genentech Study No. Z0342g/Z0343g. A phase III, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the safety and efficacy of aerosolized recombinant human DNase I (rhDNase) inpatients with cystic fibrosis. February 10, 1993. (CDS Vs 1.0)
5. Quan JM et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr; v. 139, p. 813-820, 2001. (CDS Vs 1.0)

6. McCoy K et al. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest*; v. 110, p. 889-895, 1996. (CDS Vs 1.0)
7. Shah PI et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur Respir J*; v. 8, p. 954-958, 1995. (CDS Vs 1.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Pulmozyme® contém proteína recombinante humana desoxirribonuclease I (rhDNase); essa enzima cliva seletivamente o DNA. A proteína é derivada de células de ovário de *hamster chinês* (CHO) que receberam, por intermédio de engenharia genética, o DNA codificador da proteína humana de ocorrência natural, desoxirribonuclease I (rhDNase). O produto é purificado por meio de cromatografia de coluna e filtração por fluxo tangencial. A proteína purificada contém 260 aminoácidos com peso molecular aproximado de 37.000 dáltons. A sequência primária de aminoácidos é idêntica à da enzima humana de ocorrência natural.

Pulmozyme® é administrado por meio da inalação de aerossol produzido por um sistema de nebulização de ar comprimido a jato (vide itens “Resultados de eficácia”, “Posologia e modo de usar”). Cada ampola, com uma única dose de **Pulmozyme®**, libera 2,5 mL de solução da câmara de nebulização. A solução aquosa contém 1,0 mg/mL de alfadornase, 0,15 mg/mL de cloreto de cálcio diidratado e 8,77 mg/mL de cloreto de sódio. A solução não contém conservante. O pH nominal da solução é de 6,3.

Em pacientes portadores de fibrose cística (FC), a retenção de secreções viscosas purulentas nas vias aéreas contribui para a redução da função pulmonar e também para a exacerbação de infecções. A secreção pulmonar purulenta contém concentrações muito elevadas de DNA extracelular eliminado pelos neutrófilos em degeneração que se acumulam em resposta à infecção. **Pulmozyme®**, *in vitro*, hidrolisa o DNA existente na expectoração dos portadores de FC, reduzindo a viscoelasticidade do escarro.

Farmacocinética

Absorção

Estudos de inalação, realizados em ratos e primatas não humanos, mostraram uma baixa porcentagem de absorção sistêmica de alfadornase (< 1,5% para ratos e < 2% para macacos). Coerentemente com esses resultados dos estudos em animais, a alfadornase administrada a pacientes sob a forma de aerossol por inalação apresentou baixa exposição sistêmica.

A absorção da alfadornase no trato gastrintestinal, após administração oral em ratos, foi desprezível. A DNase normalmente está presente no soro humano. A inalação de até 40 mg de alfadornase, por até seis dias, não resultou em elevação significativa da concentração sérica de DNase acima dos níveis endógenos normais. Não foi observado aumento na concentração sérica de DNase acima de 10 mg/mL. Após administração de 2,5 mg de alfadornase, duas vezes ao dia, por 24 semanas, as concentrações séricas médias da DNase não foram diferentes dos valores médios basais pré-tratamento de $3,5 \pm 0,1$ mg/mL, sugerindo baixa absorção sistêmica ou baixo acúmulo.

Distribuição

Estudos em ratos e macacos mostraram que, após administração intravenosa, a alfadornase foi rapidamente eliminada do soro. O volume inicial de distribuição foi semelhante ao volume sérico nesses estudos.

A inalação de 2,5 mg de alfadornase resulta em concentração média de, aproximadamente, 3 mcg/mL de alfadornase no escarro, dentro de 15 minutos, em pacientes com fibrose cística. As concentrações de alfadornase no escarro diminuem rapidamente após a inalação.

Eliminação

Estudos com administração intravenosa em humanos sugerem meia-vida de eliminação do soro de três a quatro horas. Estudos em ratos e macacos também têm demonstrado que, após a administração intravenosa, a DNase é eliminada rapidamente do soro.

Os estudos em ratos indicaram que, após administração do aerossol, a meia-vida de eliminação da alfadornase dos pulmões é de 11 horas.

Em humanos, os níveis de DNase no escarro diminuíram abaixo da metade daqueles detectados imediatamente após a administração dentro de duas horas, mas os efeitos na reologia do escarro persistiram por mais de 12 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Pulmozyme® foi avaliado em estudo aberto de duas semanas, em 98 pacientes com fibrose cística entre 3 meses a 9 anos de idade, sendo administrado diariamente na dose de 2,5 mg por inalação (65 com idade entre 3 meses e <5 anos, 33 com idade entre 5 a <10 anos). O lavado broncoalveolar (LBA) foi coletado 90 minutos após a primeira dose. O nebulizador reutilizável PARI BABY (que usa uma máscara facial, em vez de dispositivo bucal) foi utilizado em pacientes incapazes de inalar ou exalar continuamente pela boca durante todo o período de tratamento (54/65, 83% dos pacientes mais jovens e 2/33, 6% dos pacientes mais velhos). As concentrações de DNase do LBA foram detectáveis em todos os pacientes, mas mostraram ampla faixa de variação, de 0,007 a 1,8 mcg/ml. Após uma média de 14 dias de exposição, as concentrações séricas de DNase (média±desvio padrão) aumentaram em 1,3±1,3 ng/ml para o grupo de pacientes de idade entre 3 meses e <5 anos e 0,8±1,2 ng/ml para o grupo de pacientes de idade entre 5 a <10 anos. A relação entre lavado broncoalveolar ou a concentração sérica de DNase e efeitos adversos ou resultados clínicos é desconhecida.

Não se dispõe de dados farmacológicos em animais muito jovens ou geriátricos.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Está em andamento um estudo de dois anos sobre a toxicidade da inalação de **Pulmozyme®** em ratos para avaliar o potencial oncogênico.

Mutagenicidade

Provas de Ames que utilizaram seis diferentes cepas de bactérias de teste (4 de *S. typhimurium* e 2 de *E. coli*) em concentrações de até 5.000 mcg/placa, um ensaio citogenético que utilizou linfócitos humanos de sangue periférico em concentrações de até 2.000 mcg/placa e um ensaio de linfoma de camundongos em concentrações de até 1.000 mcg/placa, com e sem ativação metabólica, não revelaram nenhuma evidência de potencial mutagênico. **Pulmozyme®** foi submetido a um ensaio de micronúcleo (*in vivo*) para aferir seu potencial para produzir danos cromossômicos em células de medula óssea de camundongos após uma dose intravenosa em bolo de 10 mg/kg, durante dois dias consecutivos. Não foi observada nenhuma evidência de dano cromossômico.

Teratogenicidade

Os estudos da alfadornase em coelhos e roedores não evidenciaram teratogenicidade.

Prejuízo da fertilidade

Em estudos conduzidos em ratos medicados com até 10 mg/kg/dia, dose que representa exposição sistêmica 600 vezes maior que a dose recomendada para seres humanos, a fertilidade e o desempenho reprodutivo, em animais de ambos os sexos, não foram afetados.

Estudos reprodutivos foram conduzidos em coelhos e ratos com doses de até 10 mg/kg/dia, dose que representa exposição sistêmica 600 vezes maior que a esperada após a dose recomendada para seres humanos. Esses estudos não revelaram nenhuma evidência de prejuízo sobre a fertilidade, dano ao feto ou de efeitos sobre o desenvolvimento atribuído a **Pulmozyme®**. Contudo, não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes. Como os estudos reprodutivos em animais nem sempre são preditivos da resposta em seres humanos, recomenda-se cautela quando este medicamento for prescrito a mulheres durante a gravidez.

Não há evidências de potencial oncogênico em estudo de administração por inalação em ratos durante dois anos.

Outros estudos

Em um estudo realizado em macacos *cynomolgus* fêmeas lactantes, recebendo doses elevadas de alfadornase por via intravenosa (100 mcg/kg em bolus seguidos de 80 mg/kg/hora durante seis horas), foram detectáveis baixas concentrações no leite materno (<0,1% das concentrações observadas no soro) de macacos *cynomolgus* fêmeas prenhas). Quando administrada em humanos, de acordo com as doses recomendadas, a absorção sistêmica de alfadornase é mínima; portanto, são esperadas concentrações de alfadornase não mensuráveis no leite humano. Quando 2,5 mg de **Pulmozyme®** foram administrados, por inalação, a 18 pacientes portadores de FC, foram obtidas concentrações médias no escarro de 3 mcg/mL de DNase após 15 minutos. As concentrações médias no

escarro declinaram para cerca de 0,6 mcg/mL, em média, duas horas após a inalação. A inalação de até 10 mg de **Pulmozyme®**, três vezes ao dia, por 4 pacientes portadores de FC, durante seis dias consecutivos, não resultou em elevação significativa das concentrações plasmáticas de DNase acima dos níveis endógenos normais. Após a administração de até 2,5 mg de **Pulmozyme®**, duas vezes ao dia, durante seis meses, em 321 pacientes portadores de FC, não foi observada acumulação de DNase no plasma.

Em um estudo de toxicidade por inalação, para o TRI de quatro semanas, em ratos jovens, iniciado 22 dias pós-parto com doses de 0, 51, 102 e 260 mcg/kg/dia, a alfadornase mostrou-se bem tolerada, e não foram encontradas lesões no trato respiratório.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pulmozyme® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade comprovada à alfadornase, a produtos originários de células de ovário de hamster chinês ou aos demais componentes do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

Pulmozyme® deve ser utilizado juntamente com a terapêutica convencional para fibrose cística.

A mistura de **Pulmozyme®** a outros medicamentos pode determinar alterações físico-químicas e / ou funcionais adversas em **Pulmozyme®** ou no composto adicionado (vide item “Posologia”).

A maioria dos pacientes é beneficiada pelo uso diário regular de **Pulmozyme®**. Em estudos nos quais **Pulmozyme®** foi administrado de modo intermitente, a melhora na função pulmonar foi perdida ao cessar o tratamento. Os pacientes devem ser advertidos a usar o medicamento diariamente, sem interrupções.

Os pacientes devem continuar adotando os cuidados médicos habituais, incluindo o esquema padronizado de fisioterapia respiratória.

A eficácia e a segurança ainda não foram demonstradas em pacientes com capacidade vital forçada inferior a 40% do previsto.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram relatados efeitos de **Pulmozyme®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Uso em crianças

O uso de **Pulmozyme®** em pacientes com idade entre 6 e 14 anos está bem estabelecido. Entretanto, há pouca experiência no uso de **Pulmozyme®** em pacientes com idade inferior a cinco anos. Seu uso deve ser considerado em pacientes com idade inferior a cinco anos nos quais haja potencial de benefício para a função pulmonar e risco de ocorrência de infecção das vias respiratórias inferiores.

Até o momento, não há informações de que **Pulmozyme®** (alfadornase) possa causar *doping*.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

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

A segurança da alfadornase não foi estabelecida em mulheres grávidas. Estudos com animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez ou ao desenvolvimento do embrião ou do feto. Recomenda-se cautela quando este medicamento for prescrito a mulheres durante a gravidez. Quando a alfadornase é administrada em humanos, de acordo com a dosagem recomendada, a absorção sistêmica é mínima; portanto, não se espera encontrar concentrações mensuráveis de alfadornase no leite humano. Entretanto, recomenda-se cautela na sua administração a mulheres durante a lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pulmozyme® pode ser empregado, com eficácia e segurança, juntamente com o tratamento convencional fibrose cística, incluindo antibióticos e / ou broncodilatadores, pelas vias oral, inalatória ou parenteral; suplementação com enzimas e/ou vitaminas pela via oral, corticosteroides inalatórios e sistêmicos e analgésicos.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pulmozyme® deve ser guardado sob refrigeração entre 2 a 8 °C e protegido contra luz intensa. Deve ser mantido sob refrigeração durante o transporte e não deve ser exposto à temperatura ambiente por período superior a 24 horas. As ampolas não utilizadas devem ser guardadas em seus compartimentos metálicos, sob refrigeração.

Cuidados de conservação depois de aberto: uma vez aberta, a ampola deve ser totalmente utilizada ou descartada.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade 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.

Pulmozyme® é uma solução estéril, límpida, incolor a levemente amarelada, altamente purificada. A solução deve ser descartada caso apresente um aspecto turvo ou coloração alterada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pulmozyme® deve ser usado por via inalatória. A dose recomendada para a maioria dos pacientes portadores de fibrose cística, inclusive para aqueles com idade inferior a 5 anos, é de uma ampola com dose unitária de 2,5 mg, uma vez ao dia, utilizando um sistema de nebulizador/compressor recomendado. Alguns pacientes com idade acima de 21 anos podem se beneficiar com a administração de 2,5 mg duas vezes ao dia.

Pulmozyme® não deve ser diluído ou misturado a outros medicamentos no nebulizador. A mistura de **Pulmozyme®** a outros medicamentos pode determinar alterações físico-químicas e / ou funcionais adversas em **Pulmozyme®** ou no composto adicionado.

- Os estudos clínicos foram conduzidos com os seguintes nebulizadores/compressores:
- nebulizador a jato descartável Hudson T Up-draft II/compressor Pulmo-Aide;
- nebulizador a jato descartável Marquest Acorn II/compressor Pulmo-Aide;
- nebulizador reutilizável PARI LC a jato/compressor PARI PRONEB;
- nebulizador PARI E-FLOW RAPID (nebulizador eletrônico com tecnologia de membrana vibratória).

Para os pacientes com idade inferior a 5 anos ou para aqueles incapazes de usar o dispositivo bucal dos nebulizadores acima referidos, está indicado o uso do nebulizador PARI BABY, que contém uma máscara firmemente ajustável à face do paciente.

A segurança e a eficácia foram demonstradas somente com o uso dos sistemas de nebulização recomendados. Não existem, até o momento, dados clínicos que deem suporte à eficácia e à segurança da administração de **Pulmozyme®** com outros sistemas nebulizadores.

O paciente deve seguir as instruções do fabricante sobre o uso e a manutenção do equipamento.

A administração pode ser mantida com segurança em pacientes que apresentam exacerbação de infecções do trato respiratório.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados sobre eventos adversos refletem a experiência dos estudos clínicos e pós-comercialização do emprego do **Pulmozyme®** no esquema posológico recomendado.

Na maioria dos casos, as reações adversas são de natureza leve e transitória e não requerem alterações na dosagem de **Pulmozyme®**.

As reações adversas atribuídas a **Pulmozyme®** são raras (< 1/ 1.000):

Distúrbios oculares: conjuntivite.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: disfonia, dispneia, faringite, laringite, rinite (todos não infecciosos).

Investigações: diminuição dos testes da função pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais: dispepsia.

Distúrbios da pele e anexos: erupções cutâneas, urticária.

Distúrbios gerais: dor no peito (pleurítica/ não cardíaca), pirexia.

Os pacientes que apresentarem sinais e/ ou sintomas comuns à fibrose cística podem, de modo geral, continuar o tratamento com segurança, conforme se evidenciou pela alta porcentagem de pacientes que completaram os estudos clínicos com **Pulmozyme®**.

Os pacientes foram expostos a **Pulmozyme®** durante até 12 meses em estudos clínicos. Em um amplo estudo clínico randomizado, controlado com placebo, no qual 600 pacientes receberam **Pulmozyme®** na dose de 2,5 mg, uma ou duas vezes ao dia, durante seis meses, a maioria dos eventos adversos não foi mais comum com o **Pulmozyme®** que com o placebo e provavelmente representou as sequelas da patologia pulmonar de base. Na maioria dos casos em que os eventos estavam aumentados em pacientes tratados com rhDNase, eles foram, geralmente, de natureza leve e transitória, não requerendo alterações de dosagem.

Em estudos clínicos, poucos pacientes apresentaram eventos adversos que resultassem em descontinuação permanente de **Pulmozyme®**, sendo o índice de descontinuação similar para o placebo (2%) e para **Pulmozyme®** (3%).

No início do tratamento com alfadornase, assim como para muitos aerossóis, podem ocorrer diminuição da função pulmonar e aumento da expectoração.

Os eventos mais frequentes em pacientes tratados com **Pulmozyme®** em relação àqueles tratados com placebo estão relacionados na Tabela 2.

Os índices de mortalidade observados em estudos controlados foram similares para o placebo (1%) e para **Pulmozyme®** (1%). As causas das mortes foram consistentes com a evolução da fibrose cística e incluíram apneia, parada cardíaca, sequestro cardiopulmonar, cor pulmonale, insuficiência cardíaca, hemoptise maciça, pneumonia, pneumotórax e insuficiência respiratória.

Menos de 5% dos pacientes tratados com alfadornase desenvolveram anticorpos contra a alfadornase, e nenhum desses pacientes desenvolveu anticorpos IgE antialfadornase. Ocorreu melhora nos testes de função pulmonar, apesar do desenvolvimento de anticorpos contra a alfadornase.

A segurança de **Pulmozyme®**, 2,5 mg, por inalação, foi avaliada após duas semanas de administração diária em 65 pacientes com idade entre 3 meses e 5 anos e 33 pacientes com idade entre 5 e 10 anos (vide item “Farmacocinética em populações especiais”). O nebulizador reutilizável PARI BABY™ (que usa uma máscara facial em vez de dispositivo bucal) foi utilizado em pacientes incapazes de demonstrar habilidade para inalar e exalar continuamente pela boca durante todo o período de tratamento (54/65, 83% dos menores e 2/33, 6% dos pacientes mais velhos). O número de pacientes que relataram tosse como evento adverso foi mais alto no grupo com idade menor, quando comparado ao grupo mais velho (29/ 65, 45% comparado a 10/ 33, 30%), bem como o número de pacientes que relatou tosse moderada a grave (24/ 65, 37% comparado a 6/ 33, 18%). Outros eventos adversos tenderam a ser leves a moderados. O número de pacientes que relataram rinite foi mais alto no grupo com idade menor (23/ 65, 35%, comparado a 9/ 33, 27%), bem como o número de relatos de *rash* (4/ 65, 6%, comparado a 0/ 33). A natureza dos eventos adversos foi similar àquela vista nos grandes estudos de **Pulmozyme®**.

Tabela 2. Eventos adversos relatados em um estudo controlado

Evento adverso	Placebo (n = 325)	Pulmozyme® , uma vez por dia (n = 322)	Pulmozyme® , duas vezes por dia (n = 321)
Rouquidão	7%	12%	16%
Faringite	33%	36%	40%
Laringite	1%	3%	4%
<i>Rash</i> cutâneo	7%	10%	12%
Dor torácica	16%	18%	21%
Conjuntivite	2%	4%	5%

Reações alérgicas

Não foram relatadas reações alérgicas sérias ou anafilaxia atribuídas à administração de **Pulmozyme®**. Erupções cutâneas e urticária foram observadas raramente, tendo sido de natureza leve e transitória. Dentre todos os estudos conduzidos até o momento, pequena porcentagem (média de 2% – 4%) dos pacientes tratados com **Pulmozyme®** desenvolveu anticorpos contra **Pulmozyme®**. Nenhum desenvolveu anafilaxia, sendo desconhecida a significância clínica dos anticorpos séricos contra **Pulmozyme®**.

Eventos observados com índices similares em pacientes tratados com **Pulmozyme®** e com placebo

Organismo como um todo	Dor abdominal, astenia, febre, síndrome gripal, mal-estar, sepse.
Aparelho digestivo	Obstrução intestinal, patologia da vesícula biliar, patologia hepática, patologia pancreática.
Sistema metabólico/ nutricional	Diabetes <i>mellitus</i> , hipoxia, perda de peso.
Aparelho respiratório	Apneia, bronquiectasia, bronquite, alterações das características do esputo, aumento da tosse, dispneia, hemoptise, redução da função pulmonar, pólipos nasais, pneumonia, pneumotórax, rinite, sinusite, aumento do volume do escarro, sibilos.

Pós-comercialização

Relatos espontâneos pós-comercialização e dados de segurança coletados prospectivamente de estudos observacionais confirmam o perfil de segurança sendo como o descrito em estudos clínicos.

Em caso de eventos adversos, notifique 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

O efeito da superdose de **Pulmozyme®** não foi estabelecido.

Pacientes portadores de fibrose cística inalaram até 20 mg de **Pulmozyme®**, duas vezes ao dia, por até seis dias, e 10 mg, duas vezes ao dia,间断地 (duas semanas com e duas semanas sem medicação), durante 168 dias. Todas essas doses foram bem toleradas. Estudos de dose única conduzidos em ratos e macacos com doses inalatórias até 180 vezes maiores que aquelas empregadas rotineiramente em estudos clínicos foram bem toleradas. A administração oral de doses únicas de **Pulmozyme®** de até 200 mg/kg também foram bem toleradas em ratos.

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

MS – 1.0100. 0532

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Diaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,
por Genentech Inc., São Francisco – EUA

Embalado por: F. Hoffmann- La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.009.945/0023-39



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/08/2019.



CDS 3.0B_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0281005/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não houve alterações.	Não aplicável.	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
09/08/2013	0658012/13-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
21/03/2014	0210306/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	18/2/2014	0129018/14-5	Alteração de Texto de Bula	24/2/2014	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
28/09/2018	0942778/18-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	24/03/2017	0055259/18-3	10408 PRODUTO BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO TERMINADO	24/09/2018	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.
30/08/2019	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2019	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2019	Bula do profissional da saúde: - Advertências e precauções Bula do paciente:	VP/VPS	Solução para inalação, em caixa com 6 ampolas de 2,5 mL de dose única.

						- O que devo saber antes de usar este medicamento?		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde

ELIQUIS®
apixabana

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Comprimidos Revestidos
2,5 mg e 5 mg



Eliquis® apixabana

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Eliquis®

Nome genérico: apixabana

APRESENTAÇÕES

Eliquis® (apixabana) é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos de 2,5 mg ou 5 mg em embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Eliquis® contém o equivalente a 2,5 mg ou 5 mg de apixabana.

Excipientes: lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de titânio, triacetina, óxido férreo (amarelo) para comprimidos de 2,5 mg ou óxido férreo (vermelho) para comprimidos de 5 mg.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Eliquis® (apixabana) comprimidos revestidos é indicado para:

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

Prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho.

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular

Redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não valvular.

Tratamento de tromboembolismo venoso

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP).

Prevenção da TVP e EP recorrentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

O programa clínico de apixabana foi desenhado para demonstrar a eficácia e segurança de apixabana na prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) em uma ampla gama de pacientes adultos submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Um total de 8.464 pacientes foram randomizados em dois estudos multinacionais, duplo-cegos, pivotais, comparando a apixabana 2,5 mg administrado por via oral duas vezes ao dia com a enoxaparina 40 mg uma vez ao dia. Incluídos neste total, 1.262 pacientes tinham 75 anos ou mais, 1.004 pacientes tinham baixo peso corporal (≤ 60 kg), 1.495 pacientes com IMC (índice de massa corporal) ≥ 33 kg/m² e 437 pacientes com insuficiência renal grave ou moderada. O estudo ADVANCE-3 incluiu 5.407 pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril, e o estudo ADVANCE-2 incluiu 3.057 pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho. Os indivíduos receberam 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral ou 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia por via subcutânea. A primeira dose da apixabana foi administrada 12 a 24 horas após a cirurgia, enquanto que a enoxaparina foi iniciada 9 a 15 horas antes da cirurgia. Tanto a apixabana quanto a enoxaparina foram administradas por 32-38 dias no estudo ADVANCE-3 e por 10-14 dias no estudo ADVANCE-2.

A apixabana demonstrou uma redução estatisticamente superior no desfecho primário (uma combinação de todos os eventos de TEV e óbito por qualquer causa), e no desfecho de evento importante de TEV (uma combinação de trombose venosa profunda [TVP] proximal, embolia pulmonar [EP] não fatal e óbito relacionado com os eventos de TEV), em comparação com a enoxaparina em ambos os casos de artroplastia eletiva de quadril ou de joelho (vide Tabela 1).

Tabela 1: Resultados de eficácia em estudos pivotais fase III

Estudo	ADVANCE-3 (quadril)			ADVANCE-2 (joelho)		
Tratamento do estudo	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia	valor-p	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia	valor-p
Duração do tratamento	35 ± 3 dias	35 ± 3 dias		12 ± 2 dias	12 ± 2 dias	
Todos os eventos de TEV/óbito por qualquer causa						
Número de eventos/indivíduos	27/1949	74/1917	< 0,0001	147/976	243/997	< 0,0001
Taxa de eventos	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Risco relativo IC 95%	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Evento importante de TEV						
Número de eventos/indivíduos	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Taxa de eventos	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Risco relativo	0,40			0,50		

IC 95%	(0,15; 0,80)		(0,26; 0,97)	
--------	--------------	--	--------------	--

Os desfechos de segurança de sangramento maior, e a composição de sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante (CRNMB), e de todos os sangramentos, apresentaram taxas semelhantes entre os pacientes tratados com 2,5 mg de apixabana quando comparados com a administração de 40 mg de enoxaparina (vide Tabela 2). Todos os critérios de sangramento incluíram sangramento no local da cirurgia.

Em ambos os estudos de Fase III, o sangramento foi avaliado no início com a primeira dose do estudo duplo-cego, que administrou enoxaparina ou placebo injetável, 9 a 15 horas antes da cirurgia. Sangramento durante o período de tratamento incluiu eventos que ocorreram antes da primeira dose de apixabana, que foi dada 12-24 horas após a cirurgia. Sangramento durante o período de tratamento pós-cirúrgico incluiu apenas os eventos que ocorreram após a primeira dose do medicamento do estudo após a cirurgia. Mais de metade dos relatos de sangramento maior no grupo da apixabana ocorreu antes da primeira dose de apixabana. A Tabela 2 mostra os resultados de sangramento do período de tratamento e do período de tratamento pós-cirúrgico.

Tabela 2: Resultados de sangramento dos estudos pivotais fase III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia 35 ± 3 dias	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia 35 ± 3 dias	apixabana 2,5 mg via oral, 2x dia 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg via subcutânea, 1x dia 12 ± 2 dias
Total tratado	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Durante o período de tratamento				
Grave	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Grave + CRNMB	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Total	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Durante o período de tratamento no pós-cirúrgico				
Grave	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Grave + CRNMB	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Total	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* todos os critérios de sangramento incluindo sangramento no local da cirurgia

CRNMB = sangramento não maior clinicamente relevante

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular

O programa clínico foi desenhado para demonstrar a eficácia e a segurança de apixabana na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em pacientes indicados para uso de AVK (antagonistas da vitamina K) (ARISTOTLE) e em pacientes não indicados para AVK (AVERROES). Ambos os estudos foram estudos controlados com ativo (*versus* varfarina no estudo ARISTOTLE e *versus* AAS [ácido acetilsalicílico] no estudo AVERROES), randomizados, duplo-cegos, de braços paralelos, multinacionais, em pacientes com fibrilação atrial (AF) não valvular, persistente, paroxística ou permanente ou *flutter* atrial (AFI) e um ou mais dos seguintes fatores de risco adicionais:

- AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) prévio (também embolia sistêmica prévia no estudo ARISTOTLE)
- Idade ≥ 75 anos
- Hipertensão arterial que necessita de tratamento
- Diabetes mellitus
- Insuficiência cardíaca \geq Classe 2 da New York Heart Association
- Fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (LVEF)
- Doença arterial periférica documentada (somente estudo AVERROES)

Tabela 3: Características demográficas dos pacientes nos estudos clínicos

	ARISTOTLE	AVERROES
Indivíduos randomizados	18.201	5.598
Média da idade	69,1	69,9
≥ 65 anos	69,9%	69,3%
≥ 75 anos	31,2%	33,8%
Sexo		
Masculino	64,7%	58,5%
Feminino	35,3%	41,5%
Raça		
Branca/Caucasiana	82,6%	78,6%
Asiática	14,5%	19,4%
Negra/Afro-americana	1,2%	0,6%
AVC ou AIT prévio	18,6%	13,6%
Hipertensão	87,4%	86,4%
Diabetes	25,0%	19,6%
Insuficiência cardíaca	(ou LVEF $\leq 40\%$) 35,4%	(ou LVEF $\leq 35\%$) 33,7%
Escore CHADS ₂ médio	2,1	2,0
CHADS ₂ ≤ 1	34,0%	38,3%
CHADS ₂ = 2	35,8%	35,2%
CHADS ₂ ≥ 3	30,2%	26,5%

CHADS – Estimativa de escore de risco de AVC utilizado para avaliar indicação de uso de anticoagulação em pacientes portadores de FA

Estudo ARISTOTLE: Os pacientes foram randomizados para o tratamento com 5 mg de apixabana duas vezes ao dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados, 4,7%) ou varfarina (faixa alvo de RNI [razão normalizada internacional] de 2,0-3,0) e foram acompanhados por uma mediana de 89,86 semanas para apixabana e 87,79 semanas para varfarina. A dose de 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia foi designada para pacientes com pelo menos 2 das seguintes características: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L). 43% foram virgens de tratamento AVK, definido como não tendo recebido previamente ou tendo recebido durante ≤ 30 dias consecutivos tratamento com varfarina ou outro AVK. Doença arterial coronariana estava presente em 33,2% dos pacientes.

Para pacientes randomizados para varfarina, o percentual de tempo mediano na faixa terapêutica (RNI de 2-3) foi de 66%.

O objetivo principal do estudo foi determinar se 5 mg de apixabana duas vezes ao dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados) foi não inferior a varfarina na prevenção de AVC (isquêmico, hemorrágico ou não especificado) e embolia sistêmica. Avaliações de superioridade de apixabana *versus* varfarina também foram pré-especificadas para o desfecho primário e para óbito por qualquer causa.

Os desfechos chave do estudo foram pré-especificados e testados de modo sequencial, hierárquico para manter o erro tipo 1 geral. A apixabana foi testada em comparação com varfarina para: (1) não inferioridade no desfecho composto de AVC e embolia sistêmica, (2) superioridade no desfecho composto de AVC e embolia sistêmica, (3) superioridade em sangramento maior e (4) superioridade em óbito por qualquer causa.

No estudo, apixabana alcançou superioridade estatisticamente significativa no desfecho primário de prevenção de AVC (hemorrágico ou isquêmico) e embolia sistêmica (veja Tabela 4 e Figura 1). Também foi alcançada superioridade estatisticamente significativa em óbito por qualquer causa (veja Tabela 4), reduções numéricas foram observadas para óbitos por causa cardiovascular e não cardiovascular.

A apixabana reduziu a incidência de AVCs comparado com varfarina dentro de cada categoria de gravidade, incluindo os menos graves (escore Rankin 0 a 2, HR = 0,89 [IC = 0,64; 1,26] e os AVCs clinicamente importantes, fatais ou incapacitantes (escore Rankin 3 a 6, HR = 0,71 [IC = 0,54; 0,94]. A redução na incidência de AVCs e embolias sistêmicas foi observada independentemente do risco de AVC na entrada classificado pelo escore CHADS₂.

Tabela 4: Desfechos chave de eficácia em pacientes com fibrilação atrial no estudo ARISTOTLE

	apixabana N=9.120 n (%/ano)	varfarina N=9.081 n (%/ano)	Índice de risco (IC 95%)	Valor-p
AVC ou embolia sistêmica *	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
AVC				
Isquêmico ou não determinado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistêmica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	
Óbitos por qualquer causa*†	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465

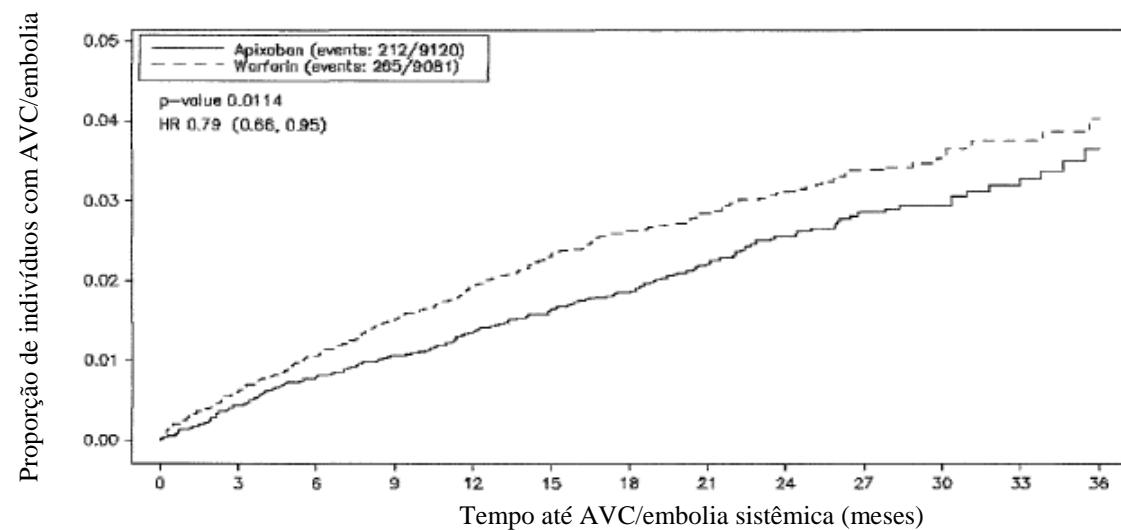
* Avaliado por estratégia sequencial de testes para superioridade desenhada para controlar o erro tipo I geral no ensaio.

† Desfecho secundário.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

A taxa de infarto do miocárdio foi semelhante entre os grupos de tratamento de apixabana e de varfarina (0,53%/ano e 0,61%/ano, respectivamente).

Figura 1: Estimativa de tempo para a ocorrência do primeiro AVC ou embolia sistêmica no estudo ARISTOTLE: curva de Kaplan-Meier



Número de indivíduos em risco

Apixabana	9.120	8.726	8.440	6.051	3.464	1.754	600
Varfarina	9.081	8.620	8.301	5.972	3.405	1.768	572

Os centros foram classificados *post-hoc* pelo percentual de tempo durante o qual pacientes tratados com varfarina estavam dentro da faixa terapêutica (RNI 2-3). Os achados de AVC/embolia sistêmica, sangramentos maiores e óbito por qualquer causa são mostrados na Tabela 5 para centros abaixo e acima do nível mediano de controle de RNI. Os benefícios de apixabana em relação a varfarina foram consistentes em pacientes alocados em centros com RNI abaixo ou acima da mediana.

Tabela 5: Controle de RNI por centro no estudo ARISTOTLE

	Centros com controle de RNI abaixo da mediana de 66% Índice de risco (IC 95%)	Centros com controle de RNI acima da mediana de 66% Índice de risco (IC 95%)
AVC/embolia sistêmica	0,78 (0,62; 0,98)	0,81 (0,61; 1,08)
Sangramento maior	0,56 (0,45; 0,70)	0,82 (0,68; 1,00)
Óbito por qualquer causa	0,86 (0,74; 1,00)	0,93 (0,79; 1,10)

IC: Intervalo de Confiança

Estudo AVERROES: Os pacientes foram randomizados para tratamento com 5 mg de apixabana por via oral duas vezes ao dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados, 6,4%) ou 81 a 324 mg de AAS uma vez ao dia. A seleção da dose de AAS de 81, 162, 243 ou 324 mg foi a critério do investigador, com 90,5% dos indivíduos recebendo uma dose de 81 mg (64,3%) ou de 162 mg (26,2%) na randomização.

No estudo, o tratamento com AVK tinha sido tentado, mas descontinuado em 40% dos pacientes antes da inclusão. As razões comuns para inadequação para o tratamento com AVK no estudo AVERROES incluíram incapaz/improvável de obter RNIs nos intervalos exigidos (42,6%), recusa do tratamento com AVK (37,4%), escore CHADS₂ = 1 e não recomendação do tratamento com AVK pelo médico (21,3%), não se podia contar com o paciente para aderir à instrução da medicação de AVK (15,0%) e dificuldade/dificuldade esperada para contatar o paciente em caso de mudança de dose urgente (11,7%).

O objetivo principal do estudo foi determinar se 5 mg de apixabana duas vezes ao dia (2,5 mg duas vezes ao dia em pacientes selecionados) foi superior a AAS (81-324 mg uma vez ao dia) na prevenção do desfecho composto de AVC ou embolia sistêmica. Avaliações de superioridade de apixabana *versus* AAS também foram pré-especificadas para eventos vasculares maiores (desfecho composto de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou óbito vascular) e para óbito por qualquer causa.

AVERROES foi interrompido precocemente de acordo com a recomendação da Comissão Independente de Monitoramento de Dados, que observou em uma análise intermediária predefinida evidências claras que apixabana proporcionou uma redução importante de AVCs e embolias sistêmicas e um perfil de segurança aceitável.

No estudo, apixabana demonstrou superioridade estatisticamente significativa no desfecho primário de prevenção de AVC (hemorrágico ou isquêmico) e embolia sistêmica (veja Tabela 6 e Figura 2). Uma redução clinicamente importante foi observada no desfecho composto secundário de AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou óbito vascular (veja Tabela 6).

A apixabana reduziu a incidência de AVCs comparado com AAS dentro de cada categoria de gravidade do AVC (escore modificado de Rankin 0 a 2, HR = 0,51 [IC = 0,29; 0,91]; escore modificado de Rankin 3 a 6, HR = 0,43 [IC = 0,28; 0,65]). A redução na incidência de AVCs foi independente do risco de AVC na inclusão, como classificado pelo escore CHADS₂.

A apixabana também reduziu a incidência de hospitalizações cardiovasculares em relação a AAS (HR = 0,79, IC = 0,69; 0,91).

Tabela 6: Desfechos chave de eficácia em pacientes com fibrilação atrial no estudo AVERROES

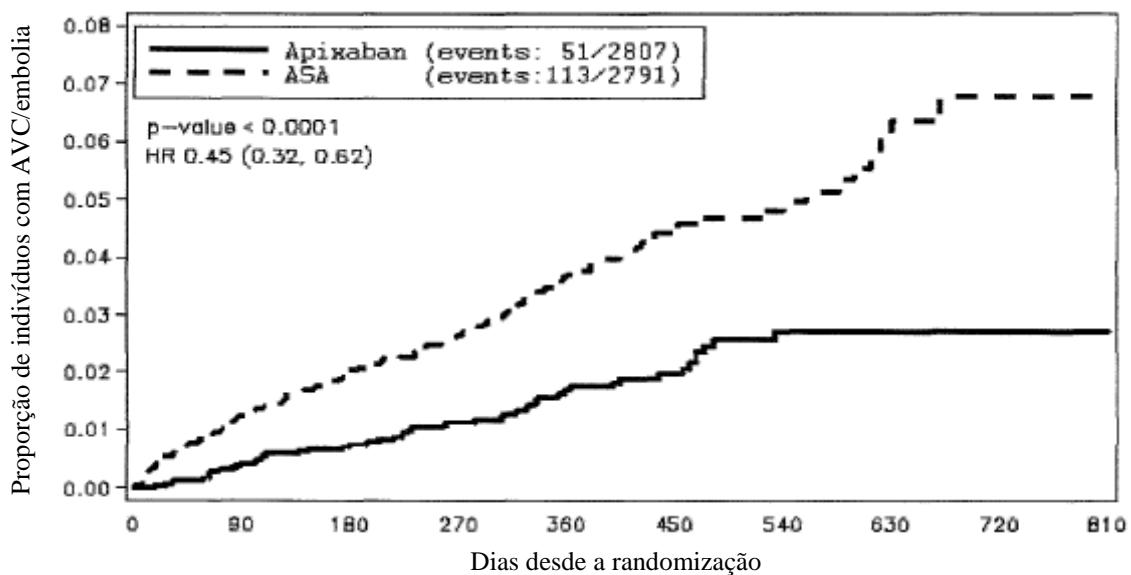
	apixabana N=2807 n (%/ano)	AAS N=2791 n (%/ano)	Índice de risco (95% IC)	Valor-p
AVC ou embolia sistêmica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
AVC				
Isquêmico ou não determinado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistêmica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
AVC, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou óbito vascular *†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto do miocárdio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Óbito vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Óbito por qualquer causa*†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Avaliado por estratégia sequencial de testes desenhada para controlar o erro tipo I geral no ensaio.

† Desfecho secundário.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

Figura 2: Estimativa de tempo para a ocorrência do primeiro AVC ou embolia sistêmica no estudo AVERROES: curva de Kaplan-Meier



Número de indivíduos em risco

Apixabana	2.807	2.773	2.589	2.141	1.564	1.099	651	349	136	40
AAS	2.791	2.725	2.547	2.129	1.588	1.100	662	324	124	33

Sangramento em pacientes com fibrilação atrial

Nos estudos ARISTOTLE e AVERROES, o desfecho primário de segurança foi sangramento maior, que foi definido como sangramento manifesto clinicamente agudo acompanhado de um ou mais dos seguintes critérios: uma redução de hemoglobina de 2 g/dL ou mais; uma transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de hemácias; sangramento que ocorreu em pelo menos um dos seguintes locais críticos: intracraniano, intraespinhal, intraocular, pericárdico, intra-articular, intramuscular com síndrome do compartimento, retroperitoneal; sangramento fatal. Hemorragia intracraniana incluiu sangramentos intracerebrais (incluindo AVC hemorrágico), subaracnoides e subdurais.

Sangramento não maior clinicamente relevante (CRNMB) foi definido como sangramento manifesto clinicamente agudo que não satisfaz nenhum critério adicional para que o evento de sangramento seja definido como sangramento maior e atende a pelo menos um dos seguintes critérios: internação hospitalar pelo sangramento; tratamento médico ou cirúrgico do sangramento orientado por médico; mudança do tratamento antitrombótico (anticoagulante ou antiplaquetário).

Estudo ARISTOTLE: Houve uma redução estatisticamente superior na incidência de sangramento maior conforme critérios ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) entre os grupos de tratamento de apixabana e de varfarina (veja Tabela 7). Também houve uma redução substancial na incidência de sangramento ISTH maior + CRNMB e todos os sangramentos.

Tabela 7: Eventos de sangramento em pacientes com fibrilação atrial no estudo ARISTOTLE

	apixabana N=9.088 n (%/ano)	varfarina N=9.052 n (%/ano)	Índice de risco (IC 95%)	Valor-p
Maior*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniano	52 (0,33)	122 (0,80)		
Maior + CRNMB	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Todos	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001

* Avaliado por estratégia sequencial de testes desenhada para controlar o erro tipo I geral no ensaio.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

Hemorragia intracraniana foi reduzida em > 50% com apixabana. Sangramentos graves e/ou maiores de acordo com os critérios GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) e TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) foram reduzidos > 40% com apixabana. Sangramento fatal foi reduzido em > 70% com apixabana.

Descontinuação do tratamento por causa de reações adversas relacionadas a sangramento ocorreu em 1,7% e 2,5% dos pacientes tratados com apixabana e varfarina, respectivamente.

A incidência de sangramentos gastrintestinais maiores – critérios ISTH – (incluindo sangramento gastrintestinal superior, gastrintestinal inferior e retal) foi menor com apixabana (0,76%/ano) comparado com varfarina (0,86%/ano).

A incidência de sangramento intraocular maior – critérios ISTH – foi maior com apixabana (0,18%/ano) comparado com varfarina (0,13%/ano).

Estudo AVERROES: Houve um aumento na incidência de sangramento maior entre o grupo de tratamento com apixabana e o grupo de tratamento com AAS que não foi estatisticamente significativo (veja Tabela 8). A frequência de sangramento fatal e intracraniano foi semelhante nos 2 grupos de tratamento.

Tabela 8: Eventos de sangramento em pacientes com fibrilação atrial no estudo AVERROES

	apixabana N=2.798 n (%/ano)	AAS N=2.780 n (%/ano)	Índice de risco (IC 95%)	Valor-p
Maior	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraniano	11 (0,34)	11 (0,35)		
Maior + CRNMB	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

Descontinuação do tratamento por causa de reações adversas relacionadas ao sangramento ocorreram em 1,5% e 1,3% dos pacientes tratados com apixabana e com AAS, respectivamente.

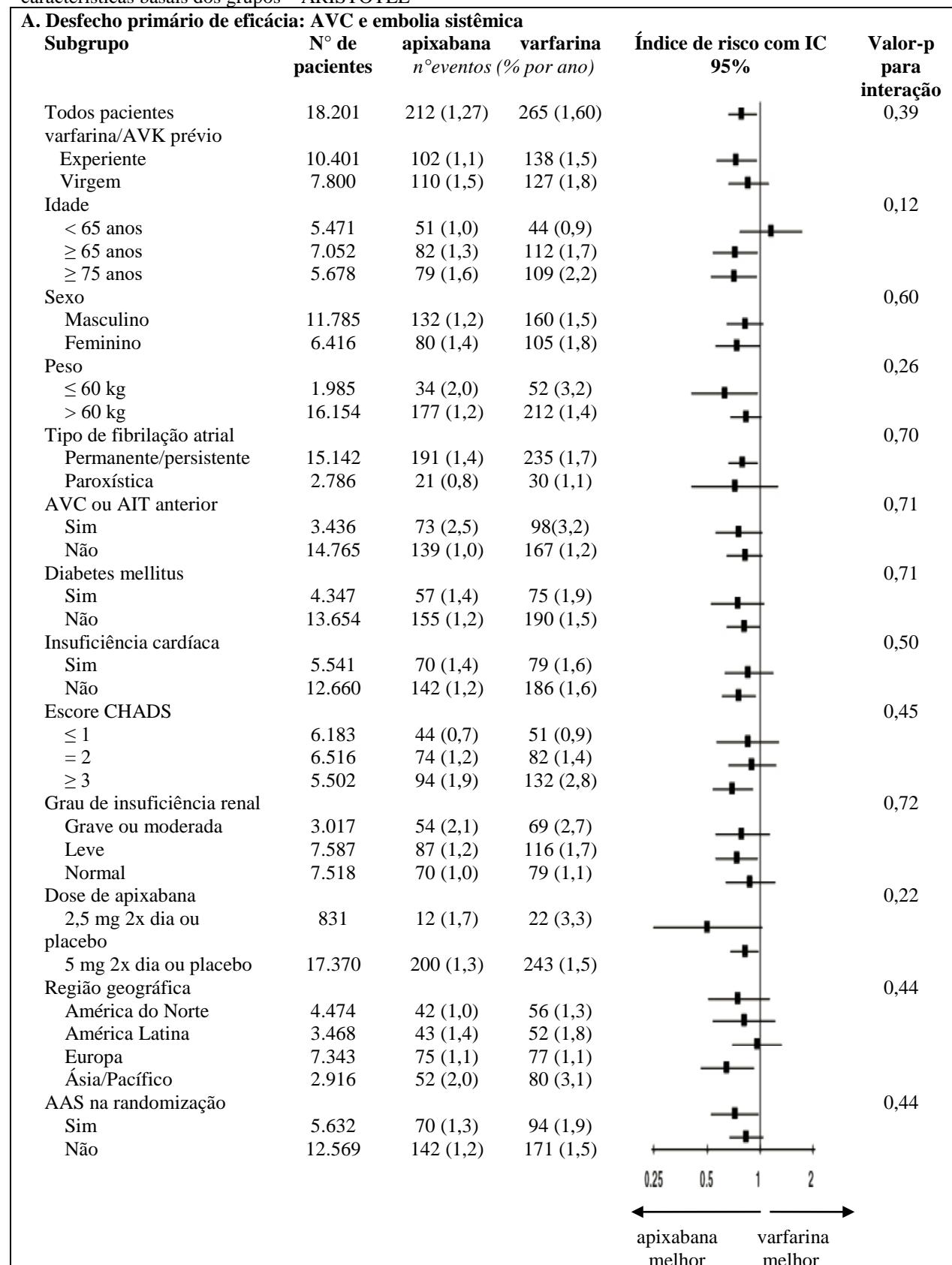
Análise de sub-populações

No estudo ARISTOTLE, os resultados para o desfecho primário de eficácia e os resultados de sangramento maior foram geralmente consistentes em todos os subgrupos, incluindo idade, peso, escore CHADS₂, em pacientes que não haviam utilizado varfarina antes, grau de insuficiência renal, designação para dose reduzida de apixabana e pacientes que usavam AAS na randomização (veja Figura 3).

De modo semelhante, no estudo AVERROES, os resultados para o desfecho primário de eficácia e os resultados de sangramento maior foram consistentes em todos os subgrupos maiores, incluindo idade, escores CHADS₂, grau de insuficiência renal e uso ou recusa prévio de AVK (veja Figura 4).

Notadamente, nos dois estudos, os resultados de eficácia e segurança nos pacientes idosos (incluindo aqueles com ≥ 75 anos) foram consistentes com a população em geral.

Figura 3: Taxas de risco de ocorrência de AVC e embolia sistêmica (A) e sangramento (B) em relação às características basais dos grupos – ARISTOTLE



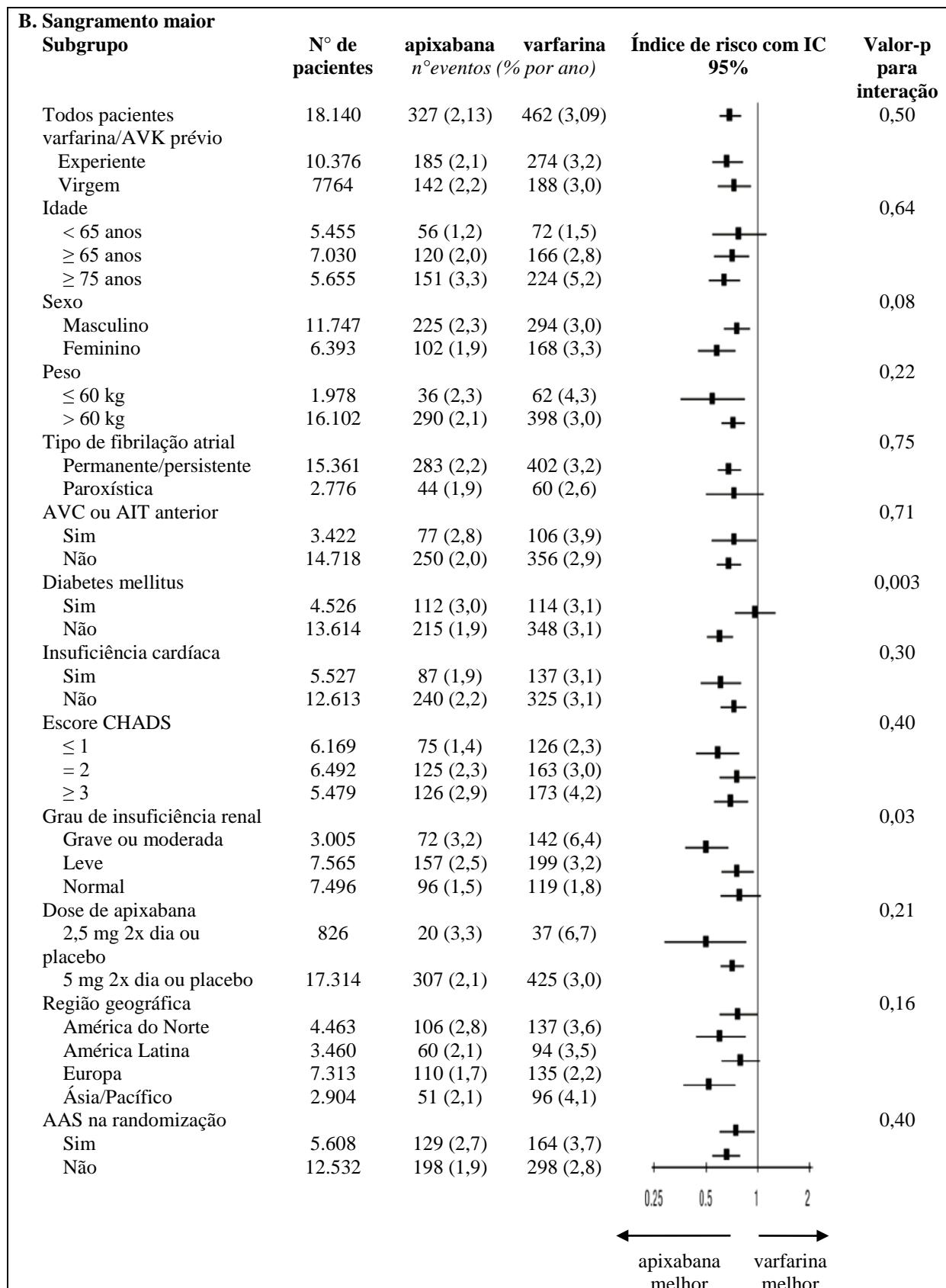
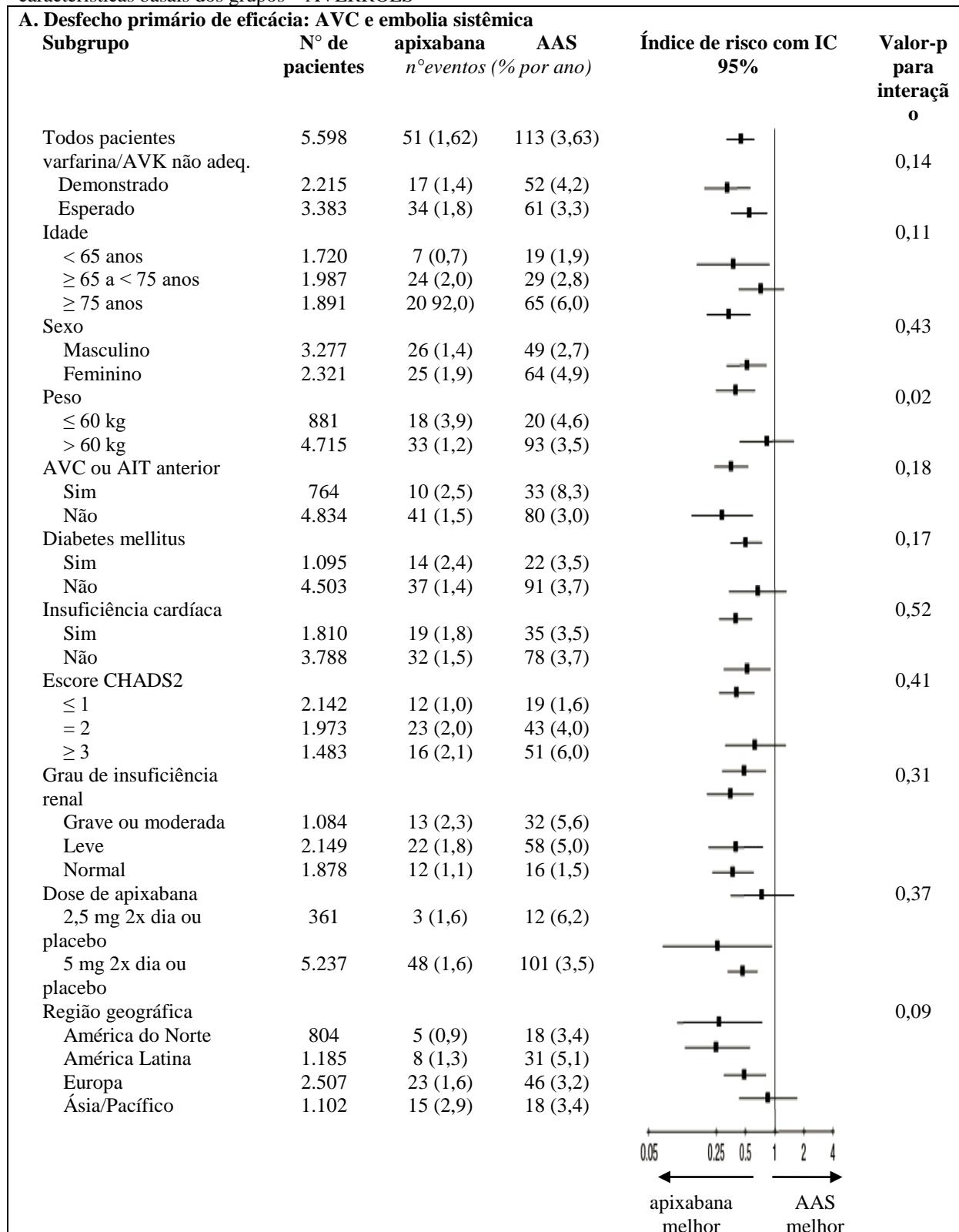
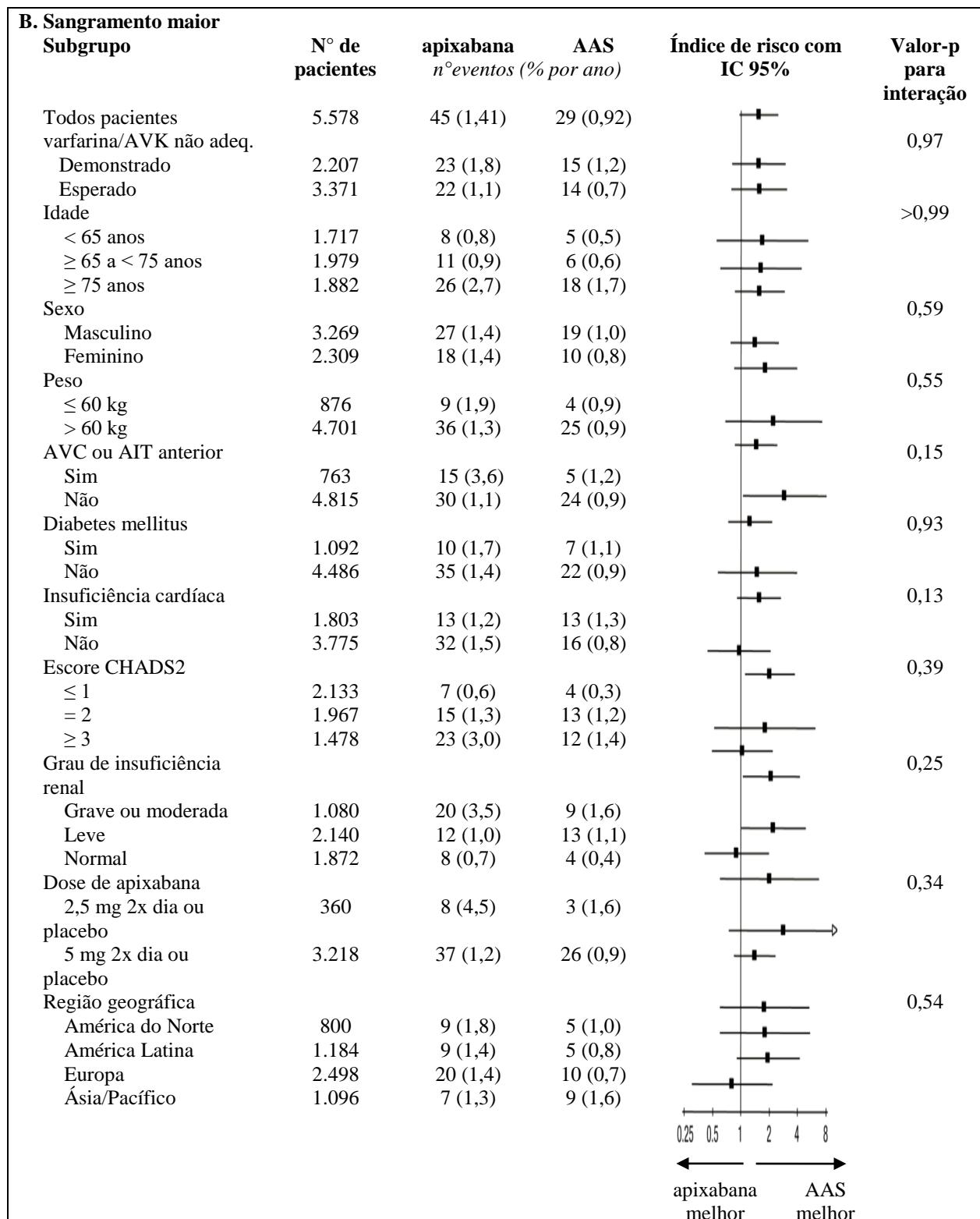


Figura 4: Taxas de risco de ocorrência de AVC e embolia sistêmica (A) e sangramento (B) em relação às características basais dos grupos – AVERROES





Pacientes submetidos à cardioversão

O EMANATE, um estudo aberto multicêntrico, incluiu 1.500 pacientes pré-tratados ou que não receberam tratamento com anticoagulante oral com menos de 48 horas e que foram sujeitos a cardioversão para fibrilação atrial não valvular (FANV). Os pacientes foram randomizados 1:1 para apixabana ou para heparina e/ou AVK para a prevenção de eventos cardiovasculares. A cardioversão elétrica e/ou farmacológica foi realizada após pelo menos 5 doses de 5 mg duas vezes por dia de apixabana [ou 2,5 mg duas vezes por dia em pacientes

selecionados (ver item 8. Posologia e Modo de Usar)] ou pelo menos 2 horas após uma dose de ataque de 10 mg [ou uma dose de ataque de 5 mg em pacientes selecionados (ver item 8. Posologia e Modo de Usar)] se for necessária cardioversão. No grupo apixabana, 342 pacientes receberam uma dose de ataque (331 pacientes receberam a dose de 10 mg e 11 pacientes receberam a dose de 5 mg).

Não houve AVC (0%) no grupo apixabana ($n = 753$) e houve 6 (0,80%) AVCs no grupo heparina e/ou AVK ($n = 747$; RR 0,95% CI 0,00, 0,64) (p-valor nominal = 0,0151). Morte por qualquer causa ocorreu em 2 pacientes (0,27%) no grupo apixabana e 1 paciente (0,13%) no grupo heparina e/ou VKA (RR 1,98, 95% CI 0,19, 54,00). Não foram relatados eventos de embolismo sistêmico.

Ocorreram hemorragia grave e eventos hemorrágicos CRNM em 3 (0,41%) e 11 (1,50%) pacientes, respectivamente, no grupo apixabana, em comparação com 6 (0,83%) e 13 (1,80%) pacientes no grupo heparina e/ou VKA.

Este estudo exploratório mostrou eficácia e segurança comparáveis entre os grupos de tratamento com apixabana e heparina e/ou AVK no cenário da cardioversão.

Tratamento de tromboembolismo venoso

O programa clínico foi desenhado para demonstrar a eficácia e a segurança da apixabana para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (AMPLIFY), e estendeu a terapia para a prevenção de TVP e EP recorrentes após 6 a 12 meses de tratamento anticoagulante para TVP e/ou EP (AMPLIFY-EXT). Ambos os estudos foram estudos multinacionais, duplo-cegos, randomizados e de grupos paralelos, em pacientes com TVP proximal sintomática e/ou EP sintomática. Todos os desfechos de segurança e eficácia foram adjudicados por um comitê independente e cego.

Tabela 9: Características demográficas dos pacientes nos estudos clínicos

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Pacientes randomizados	5.395	2.482
Idade média	56,9	56,7
> 75 anos	14,3%	13,3%
Sexo (masculino)	58,7%	57,4%
Raça		
Branca/Caucasiana	82,7%	85,3%
Negra/Afro-americana	3,8%	3,2%
Asiática	8,4%	4,8%

Tabela 10: Fatores de risco dos pacientes para TVP/EP nos estudos clínicos

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Eventos não provocados	89,8%	91,7%
Episódio anterior de EP ou TVP proximal	16,2%	n/a*
Imobilização	6,4%	2,8%
Câncer (ativo)	2,7%	1,7%
Câncer (histórico)	9,7%	9,2%
Função renal		
CrCl normal	64,5%	70,1%
CrCl 50 - \leq 80 mL/min	20,3%	21,6%
CrCl 30 - \leq 50 mL/min	5,7%	5,3%
CrCl \leq 30 mL/min	0,5%	0,2%
Histórico de genótipo pró-trombótico	2,5%	3,8%

*Todos os pacientes no AMPLIFY-EXT precisavam apresentar um episódio anterior de EP ou TVP proximal para entrar no estudo.

CrCl: clearance de creatinina

Estudo AMPLIFY: Os pacientes foram randomizados para tratamento com 10 mg de apixabana duas vezes ao dia, por via oral, durante 7 dias seguido por 5 mg de apixabana duas vezes ao dia, por via oral, durante 6 meses ou enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia, por via subcutânea, durante pelo menos 5 dias (até RNI [razão normalizada internacional] \geq 2) e varfarina (intervalo de RNI alvo de 2,0-3,0), por via oral, durante 6 meses. Os pacientes que necessitaram de trombectomia, inserção de um filtro cava ou uso de um agente fibrinolítico, e pacientes com clearance de creatinina $<$ 25 mL/min, doença hepática significativa ou sangramento ativo, foram

retirados dos estudos. Foi permitido que os pacientes entrassem no estudo com ou sem anticoagulação parenteral anterior (até 48 horas).

Para os pacientes randomizados para a varfarina, o percentual médio de tempo no intervalo terapêutico (INR 2,0-3,0) foi de 60,9.

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era não inferior à terapia com enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático recorrente e adjudicado (TVP não fatal ou EP não fatal) ou óbito relacionado aos eventos de TEV durante 6 meses de terapia.

No estudo, a apixabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos de TEV sintomático recorrente e adjudicado (TVP não fatal ou EP não fatal) ou óbito relacionado aos eventos de TEV (veja Tabela 11).

Tabela 11: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY

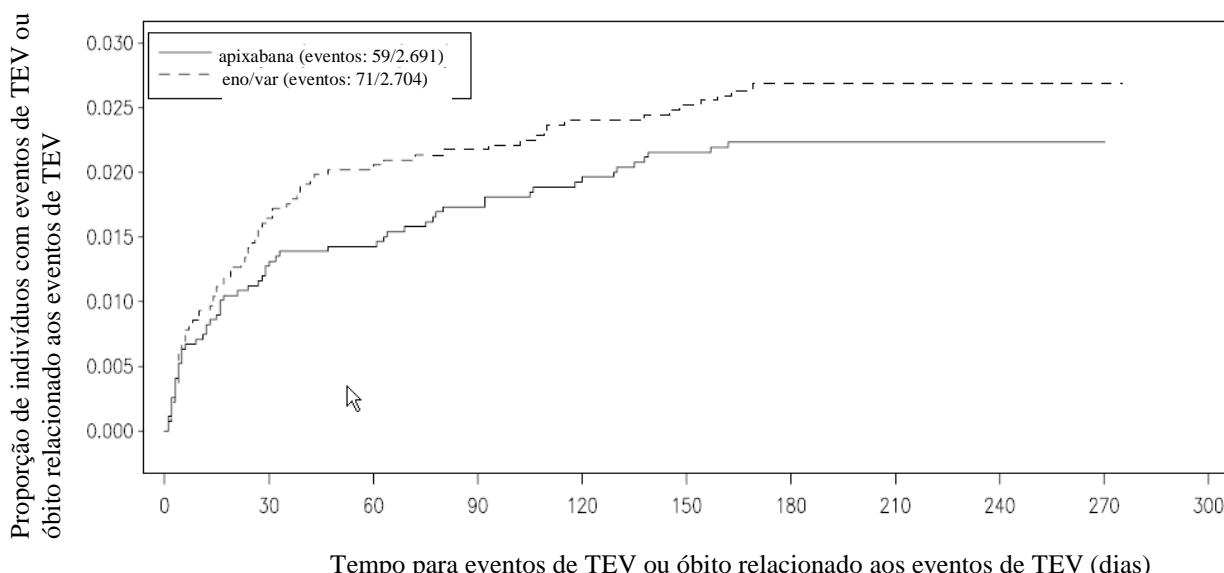
	apixabana N=2.609 n(%)	enoxaparina/varfarina N=2.635 n(%)	Risco Relativo (IC 95%)
TEV ou óbito relacionado a TEV*	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Óbito relacionado a TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV ou óbito por qualquer causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV ou óbito relacionado a CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, óbito relacionado a TEV ou sangramento maior	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

*Não inferior quando comparado com a enoxaparina/varfarina (valor-p < 0,0001)

CV: causa cardiovascular

A Figura 5 é um gráfico do tempo da randomização até a ocorrência do primeiro evento do desfecho primário de eficácia nos dois grupos de tratamento no estudo AMPLIFY.

Figura 5: Estimativa de tempo de Kaplan-Meier até a primeira TVP ou EP, ou óbito relacionado aos eventos de TEV no estudo AMPLIFY (população com intenção de tratar)



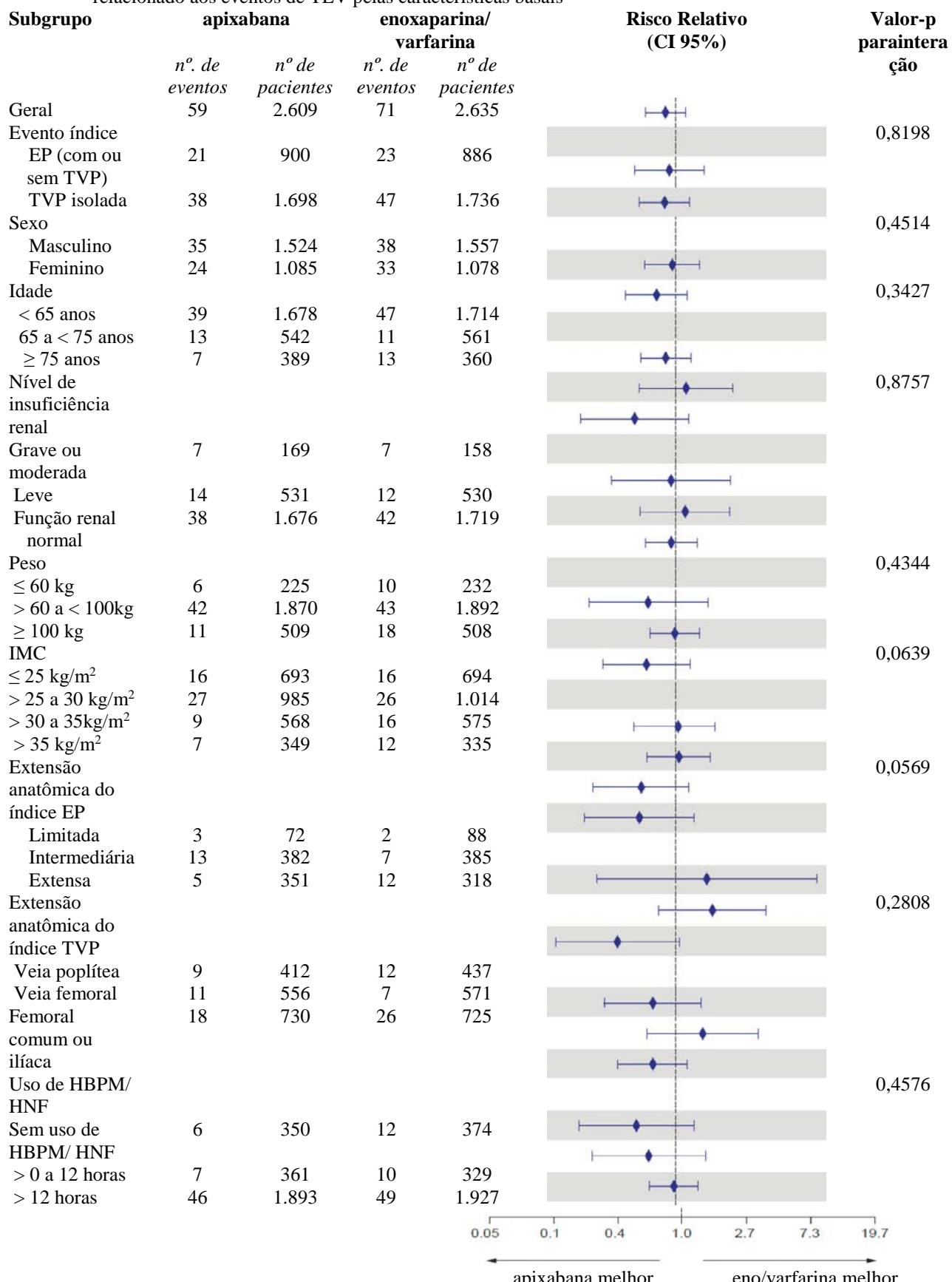
Número de indivíduos em risco	Apixabana	2.691	2.606	2.586	2.563	2.541	2.523	62	4	1	0	0
	enoxaparina/varfarina	2.704	2.609	2.585	2.555	2.543	2.533	43	3	1	1	0

A eficácia da apixabana no tratamento inicial de eventos de TEV foi consistente entre os pacientes que foram tratados para uma EP [Risco Relativo de 0,9, intervalo de confiança de 95% (0,5; 1,6)] ou TVP [Risco Relativo de 0,8, intervalo de confiança de 95% (0,5; 1,3)]. A eficácia entre os subgrupos, incluindo idade, sexo, função



renal, índice de massa corporal (IMC), extensão do índice de EP, local do trombo da TVP e uso de heparina parenteral anterior, foi geralmente consistente (veja a Figura 6).

Figura 6: Eventos de TEV sintomático recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal) ou risco relativo de óbito relacionado aos eventos de TEV pelas características basais



HBPM: heparina de baixo peso molecular
HNF: heparina não fracionada

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior. No estudo, a apixabana foi estatisticamente superior à enoxaparina/varfarina no desfecho primário de segurança [Risco Relativo de 0,31, intervalo de confiança de 95% (0,17; 0,55), valor-p < 0,0001] (veja Tabela 12).

Tabela 12: Resultados de sangramento no estudo AMPLIFY

	apixabana N=2.676 n(%)	Enoxaparina/varfarina N=2.689 n(%)	Risco Relativo (IC 95%*)	Valor-p
Maior	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)	< 0,0001
CRNMB [†]	103 (3,9)	215 (8,0)	0,48 (0,38; 0,60)	
Maior + CRNMB	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)	
Menor	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)	
Todos	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)	

* Intervalo de confiança.

† CRNMB = sangramento não maior clinicamente relevante

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

O sangramento maior adjudicado e o sangramento CRNMB em qualquer local anatômico foi geralmente inferior no grupo da apixabana comparado com o grupo enoxaparina/varfarina. O sangramento gastrointestinal significativo ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) adjudicado ocorreu em 6 (0,2%) dos pacientes tratados com apixabana e 17 (0,6%) dos pacientes tratados com enoxaparina/varfarina.

Durante os 6 meses do estudo, menos pacientes foram hospitalizados no grupo apixabana [153 (5,7%)] em comparação com os pacientes tratados com varfarina [190 (7,1%)].

Estudo AMPLIFY-EXT: Os pacientes foram randomizados para o tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, 5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, ou placebo durante 12 meses após concluir 6 a 12 meses de tratamento inicial com anticoagulante. Aproximadamente um terço dos pacientes participou do estudo AMPLIFY antes da inclusão no estudo AMPLIFY-EXT.

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era superior ao placebo no desfecho combinado de eventos de TEV sintomático recorrente (TVP não fatal ou EP não fatal) ou óbito por qualquer causa.

No estudo, ambas as doses de apixabana foram estatisticamente superiores ao placebo no desfecho primário de eventos de TEV sintomático recorrente ou óbito por qualquer causa (veja Tabela 13).

Tabela 13: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY-EXT[§]

	apixabana 2,5 mg (N=840)	apixabana 5,0 mg (N=813) n (%)	Placebo (N=829)	Risco Relativo (IC 95%) apixabana vs. Placebo	apixabana 5,0 mg vs. Placebo	Valor-p
TEV recorrente ou óbito por qualquer causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)	0,19 (0,11; 0,33)	< 0,0001
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)			
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)			
Óbito por qualquer causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)			
TEV recorrente ou óbito relacionado a TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)	
TEV recorrente ou óbito relacionado a CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)	
TVP não fatal [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)	
EP não fatal [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)	

Tabela 13: Resultados de eficácia no estudo AMPLIFY-EXT[§]

	apixabana 2,5 mg (N=840)	apixabana 5,0 mg (N=813) n (%)	Placebo (N=829)	Risco Relativo (IC 95%) apixabana vs. Placebo	Risco Relativo (IC 95%) apixabana vs. Placebo	Valor-p
Óbito relacionado a TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)	
Óbito relacionado a CV	2 (0,2)	3 (0,4)	10 (1,2)	0,20 (0,04; 0,90)	0,31 (0,09; 1,11)	

[§] Os dados apresentados referem-se a resultados do estudo sem a atribuição de resultados dos pacientes com dados faltantes.

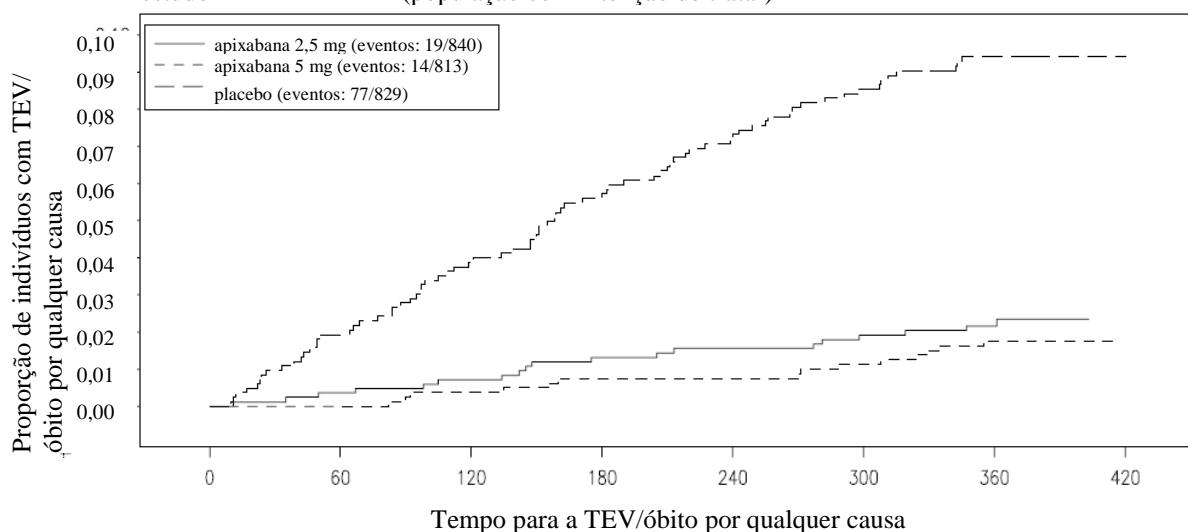
*Para os pacientes com mais de um evento contribuindo para o desfecho composto, apenas o primeiro evento foi relatado (por exemplo, se um indivíduo do experimento apresentou ambas TVP e depois uma EP, apenas a TVP foi relatada).

† Indivíduos podem apresentar mais de um evento e ser representados em ambas as classificações.

CV: causa cardiovascular

A Figura 7 é um gráfico do tempo da randomização até a ocorrência do primeiro evento de desfecho primário de eficácia nos três grupos de tratamento no estudo AMPLIFY-EXT.

Figura 7: Estimativa de tempo de Kaplan-Meier até a primeira TVP ou EP, ou óbito por qualquer causa no estudo AMPLIFY-EXT (população com intenção de tratar)



	apixabana 2,5 mg	apixabana 5 mg	placebo	apixabana 2,5 mg	apixabana 5 mg	placebo
Número de indivíduos em risco						
apixabana 2,5 mg	840	835	830	823	818	811
apixabana 5 mg	813	810	804	798	795	786
Placebo	829	810	787	771	754	740

A eficácia da apixabana para a prevenção de uma recidiva de eventos de TEV foi mantida entre os subgrupos, incluindo idade, sexo, IMC e função renal.

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior durante o período de tratamento. No estudo, a incidência de sangramento maior foi semelhante entre os grupos apixabana e placebo. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na incidência de sangramento maior + CRNMB, menor e todos os sangramentos entre os grupos de tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia e placebo. A frequência do sangramento maior + CRNMB no grupo de 5 mg de apixabana duas vezes ao dia não foi estatisticamente diferente do grupo placebo. A frequência do CRNMB, sangramento menor e todos os sangramentos no grupo de 5 mg de apixabana duas vezes ao dia foi estatisticamente diferente do grupo placebo (veja Tabela 14).

Tabela 14: Resultados de sangramento no estudo AMPLIFY-EXT

apixabana 2,5 mg	apixabana 5,0 mg	Placebo	Risco Relativo (IC* 95%) apixabana 2,5 mg	Risco Relativo (IC* 95%) apixabana 5,0 mg
---------------------	---------------------	---------	--	--

Tabela 14: Resultados de sangramento no estudo AMPLIFY-EXT

	apixabana (N=840)	apixabana (N=811) n (%)	Placebo (N=826)	Risco Relativo (IC* 95%) vs. Placebo	vs. Placebo
Maior	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
CRNMB [†]	25 (3,0)	34 (4,2)	19 (2,3)	1,29 (0,72; 2,33)	1,82 (1,05; 3,18)
Maior + CRNMB	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

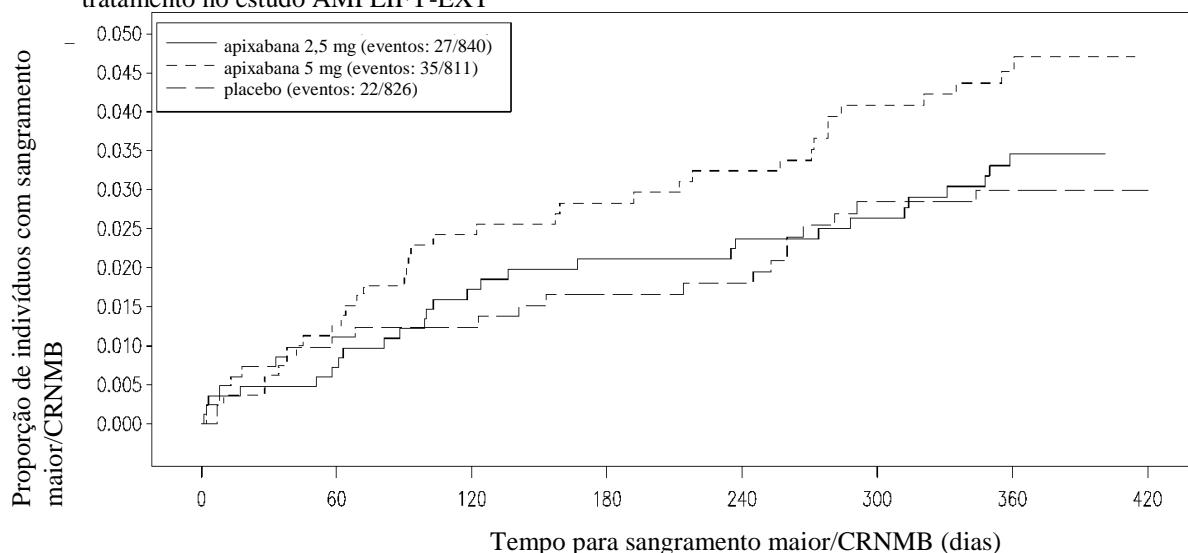
* Intervalo de confiança.

† CRNMB = sangramento não maior clinicamente relevante.

Eventos associados com cada desfecho foram contados uma vez por indivíduo, mas os indivíduos podem ter contribuído para múltiplos desfechos.

A Figura 8 é um gráfico do tempo da randomização até a ocorrência do primeiro evento de sangramento maior clinicamente relevante ou não nos três grupos de tratamento no estudo AMPLIFY-EXT.

Figura 8: Estimativa de Kaplan-Meier de sangramento maior clinicamente relevante ou não durante o período de tratamento no estudo AMPLIFY-EXT



Número de indivíduos em risco

apixabana 2,5 mg	840	806	774	759	743	728	515	0
apixabana 5 mg	811	771	738	718	698	677	495	0
Placebo	826	766	723	688	667	641	455	0

O sangramento gastrointestinal maior ISTH ocorreu em 1 (0,1%) paciente tratado com apixabana na dose de 5 mg duas vezes ao dia, em nenhum paciente na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia e em 1 (0,1%) paciente tratado com placebo.

Durante os 12 meses do estudo, menos pacientes foram hospitalizados nos grupos apixabana [42 (5%) no grupo de 2,5 mg duas vezes ao dia; 34 (4,2%) no grupo de 5 mg duas vezes ao dia] em comparação com os pacientes tratados com placebo [62 (7,5%)].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Os efeitos farmacodinâmicos da apixabana refletem o mecanismo de ação: inibição do fator X ativado (FXa). Como resultado da inibição do FXa, a apixabana prolonga testes de coagulação, como tempo de protrombina (TP), RNI (razão normalizada internacional) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). As mudanças observadas nos testes de coagulação na dose terapêutica especificada são pequenas e sujeitas a um elevado grau de variabilidade. Eles não são recomendados para avaliar os efeitos farmacodinâmicos de apixabana. No teste de geração de trombina, a apixabana reduziu o Potencial de Trombina Endógena que é uma medida de formação de trombina no plasma humano.

A apixabana também demonstrou atividade anti-FXa, como evidenciado pela redução na atividade da enzima do Fator Xa em testes de Heparina Rotachrom® cromogênico de estudos clínicos. A atividade anti-FXa exibe uma relação direta linear com a concentração plasmática da apixabana, atingindo valores máximos no momento do pico da concentração plasmática de apixabana. A relação entre a concentração plasmática de apixabana e a atividade anti-FXa é linear ao longo de uma vasta gama de doses de apixabana. As alterações observadas relacionadas à dose e à concentração após a administração de apixabana são mais pronunciadas, e menos variáveis, com atividade anti-FXa quando comparadas com os testes de coagulação.

A Tabela 15 abaixo mostra a exposição prevista no estado de equilíbrio e a atividade anti-fator Xa para cada indicação. Em pacientes recebendo apixabana para a prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) após artroplastia eletiva de quadril ou joelho, os resultados demonstram uma flutuação inferior a 1,6 vezes nos níveis do pico ao vale. Em pacientes com fibrilação atrial não valvular recebendo apixabana para a prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica, os resultados demonstram uma flutuação inferior a 1,7 vezes nos níveis do pico ao vale. Em pacientes recebendo apixabana para o tratamento ou prevenção da recidiva de eventos de TEV, os resultados demonstram uma flutuação inferior a 2,2 vezes nos níveis do pico ao vale.

Tabela 15: Exposição prevista no estado de equilíbrio de apixabana (ng/mL) e atividade anti-Xa (UI/mL)

	apixabana Cmáx	apixabana Cmín	apixabana Atividade anti-Xa máx.	apixabana Atividade anti-Xa mín.
	Mediana [5º, 95º percentil]			
Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou joelho				
2,5 mg BID	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Prevenção de AVC e embolia sistêmica: fibrilação atrial não valvular				
2,5 mg BID*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg BID	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Tratamento de tromboembolismo venoso				
2,5 mg BID	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,1 [0,47, 2,4]	0,51 [0,17, 1,4]
5 mg BID	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,93, 4,8]	1,0 [0,35, 2,8]
10 mg BID	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,0 [1,8, 9,1]	1,9 [0,65, 5,3]

*Dose ajustada pela população com base em 2 dos 3 critérios de redução da dose no estudo ARISTOTLE.

BID: duas vezes ao dia

Embora o tratamento com apixabana não exija o monitoramento rotineiro da exposição, o teste anti-FXa quantitativamente calibrado pode ser útil em situações onde o conhecimento da exposição de apixabana pode auxiliar em decisões clínicas.

Mecanismo de ação

A apixabana é um inibidor potente, reversível, oral, direto e altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator Xa. Não necessita da antitrombina III para a atividade antitrombótica. A apixabana inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo, e a atividade da protrombinase. A apixabana não tem efeitos diretos na agregação plaquetária, mas indiretamente inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, a apixabana previne a geração de trombina e o desenvolvimento do trombo. Estudos pré-clínicos com apixabana em modelos animais demonstraram eficácia antitrombótica na prevenção de trombose arterial e venosa em doses que preservam a hemostasia.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da apixabana é de cerca de 50% para doses de até 10 mg. A apixabana é rapidamente absorvida com concentração máxima (Cmáx) de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido. A apixabana pode ser administrada com ou sem alimentos. Embora a ingestão com refeição rica em gorduras resultou em uma redução de 20% e 15% na AUC e Cmáx de apixabana na dose de 5 mg, respectivamente, isto

não é considerado clinicamente relevante, uma vez que a apixabana foi administrada sem considerar as refeições nos estudos fase III. A apixabana demonstrou farmacocinética linear com aumentos proporcionais na exposição para doses orais de até 10 mg. A apixabana apresenta absorção limitada com biodisponibilidade diminuída com doses ≥ 25 mg. Os parâmetros de exposição da apixabana apresentam variabilidade baixa a moderada refletida por uma variabilidade intra-indivíduo e inter-indivíduo de ~ 20% CV e ~ 30% CV, respectivamente.

Após administração oral de 10 mg de apixabana como 2 comprimidos triturados de 5 mg em suspensão em 30 mL de água, a exposição foi comparável à exposição pós administração oral de 2 comprimidos de 5 mg intactos. Após administração oral de 10 mg de apixabana como 2 comprimidos triturados de 5 mg misturados com 30 g de compota de maçã, a Cmax e a AUC foram 21% e 16% menores, respectivamente, quando comparados à administração de 2 comprimidos intactos de 5 mg.

Após a administração de um comprimido de 5 mg de apixabana suspenso em 60 mL de D5W e administrado através de um tubo nasogástrico, a exposição foi semelhante à exposição observada em outros ensaios clínicos envolvendo indivíduos saudáveis que receberam uma única dose oral de comprimidos de 5 mg de apixabana.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 87%. O volume de distribuição (Vss) é de aproximadamente 21 litros.

Metabolismo e Eliminação

A apixabana apresenta várias vias de eliminação. Da dose administrada de apixabana em humanos, aproximadamente 25% foi recuperada como metabólitos, a maioria nas fezes. A excreção renal da apixabana soma aproximadamente 27% do *clearance* total. As contribuições adicionais da excreção biliar e intestinal direta foram observadas em estudos clínicos e não clínicos, respectivamente.

A apixabana tem um *clearance* total de cerca de 3,3 L/h e uma meia-vida de aproximadamente 12 horas.

A o-demetilação e a hidroxilação do grupo 3-oxo-piperidinil são os principais locais da biotransformação. A apixabana é metabolizada principalmente via CYP3A4/5 com contribuições menores da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. A apixabana inalterada é o principal componente relacionado ao fármaco presente no plasma humano sem metabólitos ativos circulantes presentes. A apixabana é um substrato das proteínas de transporte, gpP e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP).

Insuficiência renal

Não houve impacto da insuficiência renal sobre o pico de concentração da apixabana. Houve um aumento da exposição da apixabana correlacionada com a diminuição da função renal, como verificado pelo *clearance* da creatinina. Em indivíduos com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 51-80 mL/min), moderada (*clearance* de creatinina 30-50 mL/min) e grave (*clearance* de creatinina 15-29 mL/min), as concentrações plasmáticas de apixabana (AUC) aumentaram 16, 29 e 44% respectivamente, quando comparadas com indivíduos com *clearance* de creatinina normal. A insuficiência renal não teve efeito evidente sobre a relação entre a concentração plasmática de apixabana e a atividade anti-FXa. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, exceto conforme descrito no item 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e Embolia Sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular. A apixabana deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em pacientes com doença renal em estágio terminal, a AUC de apixabana sofreu aumento de 36% quando uma única dose de 5 mg de apixabana foi administrada imediatamente após a hemodiálise, comparado com o observado em pacientes com função renal normal. Hemodiálise, iniciada 2 horas após a administração de uma única dose de 5 mg de apixabana, causou diminuição da AUC de apixabana em 14% nesses pacientes com doença renal em estágio terminal, correspondendo a um *clearance* de apixabana por diálise de 18 mL/min.

Insuficiência hepática

A apixabana não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave ou doença hepatobiliar ativa. A apixabana não é recomendada a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em um estudo comparativo com pacientes com insuficiência hepática leve e moderada (classificados como Child Pugh A e B, respectivamente) e indivíduos saudáveis como controle, a farmacocinética de dose única e a farmacodinâmica de apixabana 5 mg não foram alteradas nos indivíduos com insuficiência hepática. Alterações

na atividade anti-FXa e RNI foram comparáveis entre os indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada e indivíduos sadios. Nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, no entanto, dado o número limitado de indivíduos estudados, recomenda-se cautela quando se utiliza Eliquis® nesta população (vide item 5. Advertências e Precauções e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Idosos

Os pacientes idosos (acima de 65 anos) apresentaram concentrações plasmáticas maiores em relação aos pacientes jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 32% maior. Nenhum ajuste da dose é necessário, exceto conforme descrito no item 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e Embolia Sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular.

Idade avançada pode aumentar o risco hemorrágico.

Sexo

A exposição de apixabana foi aproximadamente 18% maior em mulheres do que em homens. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Origem étnica

Os resultados dos estudos fase I não mostraram diferença discernível na farmacocinética da apixabana entre indivíduos branco/caucasiano, asiático e negro/afro-americano. Resultados de uma análise farmacocinética populacional em pacientes que receberam apixabana foram consistentes com os resultados da fase I. Nenhum ajuste de dose é necessário.

Peso corporal

Comparando a exposição de apixabana em pacientes com peso corporal entre 65 e 85 kg, para pacientes com peso corporal > 120 kg foi associado uma exposição aproximadamente 30% menor e, para pacientes com peso corporal < 50 kg foi associado uma exposição aproximadamente 30% maior. Nenhum ajuste da dose é necessário, exceto conforme descrito no item 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e Embolia Sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica entre a concentração plasmática de apixabana e vários desfechos farmacodinâmicos (atividade anti-FXa, RNI, TP, TTPA) foi avaliada após a administração de uma grande escala de doses (0,5-50 mg). A relação entre a concentração plasmática de apixabana e a atividade do anti-fator Xa foi melhor descrita por um modelo linear. A relação farmacocinética/farmacodinâmica observada em pacientes que receberam apixabana nos estudos clínicos fase II ou III foi coerente com o estabelecido em indivíduos sadios.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelam risco especial para humanos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, fertilidade e desenvolvimento embriofetal (vide item 5. Advertências e Precauções). Em filhotes de ratas grávidas tratadas com apixabana houve diminuição nos acasalamentos e na fertilidade. Estes efeitos foram mínimos e observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Eliquis® é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à apixabana ou a qualquer componente da fórmula.

Eliquis® é contraindicado em casos de sangramento ativo clinicamente significativo e em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante (vide item 3. Características Farmacológicas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco hemorrágico

Assim como com outros anticoagulantes, os pacientes que utilizam Eliquis® devem ser cuidadosamente monitorados em relação aos sinais de sangramento. Eliquis® é recomendado para ser usado com precaução em condições de risco aumentado de hemorragia, tais como: distúrbios hemorrágicos congênitos ou adquiridos;

doença ulcerativa gastrintestinal em atividade, endocardite bacteriana; trombocitopenia; disfunções plaquetárias; história de acidente vascular cerebral hemorrágico; hipertensão grave não controlada e cirurgia recente cerebral, da coluna vertebral ou oftalmológica. Eliquis® não é recomendado para pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante. A administração de Eliquis® deve ser interrompida se ocorrer hemorragia grave (vide item 10. Superdose).

Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento com Eliquis® deve ser descontinuado e a origem do sangramento investigada. O início de tratamento adequado, por exemplo, hemostasia cirúrgica ou transfusão de plasma fresco congelado, deve ser considerado. Se o sangramento representar risco de vida e não puder ser controlado pelas medidas acima, a administração de concentrado de complexo protombínico (CCP) ou de fator recombinante VIIa pode ser considerada. A reversão dos efeitos farmacodinâmicos de Eliquis®, evidenciado pelas mudanças no teste de geração de trombina, foi demonstrada após administração de CCP com 4 fatores de coagulação em pacientes saudáveis. No entanto, não há experiência clínica do uso de CCP com 4 fatores de coagulação para reverter o sangramento em indivíduos que receberam Eliquis®. Atualmente não há experiência com o uso do fator recombinante VIIa em indivíduos que receberam apixabana.

Descontinuação temporária de Eliquis®

Descontinuar anticoagulantes, incluindo Eliquis®, devido a sangramento ativo, cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos, pode colocar o paciente sob maior risco de trombose. Evitar lapsos na terapia e, se a anticoagulação com Eliquis® precisar ser temporariamente descontinuada por qualquer razão, deve-se retomar o tratamento o mais breve possível.

Insuficiência renal

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular

Como não há dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

Em pacientes com fibrilação atrial não valvular com *clearance* de creatinina < 15 mL/min, uma dose recomendada não pode ser fornecida (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 15-29 mL/min) indicam concentrações plasmáticas maiores de apixabana nesta população. Portanto, Eliquis® como monoterapia ou combinado com ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser administrado com cautela nestes pacientes devido ao risco potencialmente maior de sangramento (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide item 3. Características Farmacológicas).

Tratamento de tromboembolismo venoso

Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

Eliquis® é contraindicado a pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante (vide item 4. Contraindicações).

Eliquis® não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas).

Eliquis® pode ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh A ou B) (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Interação com fortes inibidores tanto do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) quanto da glicoproteína P (gpP)

Eliquis® não é recomendado em pacientes que recebem tratamento sistêmico concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 e da gpP, tais como antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir). Esses medicamentos

podem aumentar a exposição à apixabana em duas vezes (vide item 6. Interações Medicamentosas) ou mais, na presença de fatores adicionais que aumentam a exposição à apixabana (por exemplo, insuficiência renal grave). No caso de medicamentos que não são considerados inibidores potentes de CYP3A4 e gpP, não é necessário ajuste de dose (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Interação com fortes indutores tanto do CYP3A4 quanto da gpP

O uso concomitante de Eliquis® com indutores potentes do CYP3A4 e da gpP (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João) pode levar a uma redução de aproximadamente 50% na exposição da apixabana.

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho; e

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular

Deve-se ter cautela na coadministração de Eliquis® e indutores potentes tanto do CYP3A4 quanto da gpP (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Tratamento de tromboembolismo venoso

Para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP), Eliquis® não é recomendado à pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com indutores potentes tanto do CYP3A4 quanto da gpP (vide item 6. Interações Medicamentosas). Para a prevenção da TVP e EP recorrentes, deve-se ter cautela na coadministração de Eliquis® e indutores potentes tanto do CYP3A4 quanto da gpP (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Interações com outros medicamentos que afetam a hemostasia

O uso concomitante de Eliquis® com agentes antiplaquetários aumenta o risco de sangramento. Cuidados devem ser tomados quando os pacientes são tratados concomitantemente com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo ácido acetilsalicílico (AAS). O uso concomitante de outros inibidores da agregação plaquetária ou outros agentes antitrombóticos não são recomendados com Eliquis® após cirurgia (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Em pacientes com fibrilação atrial e uma condição que justifica um ou dois tratamentos antiplaquetários, uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios em relação aos potenciais riscos deve ser feita antes de combinar este tratamento com Eliquis®. Em um estudo clínico de pacientes com fibrilação atrial, o uso concomitante de AAS aumentou o principal risco de sangramento com apixabana de 1,8% por ano para 3,4% por ano e aumentou o risco de sangramento com varfarina de 2,7% por ano para 4,6% por ano. Neste ensaio clínico houve uso limitado (2,3%) de tratamento antiplaquetário duplo concomitante com apixabana.

Em um ensaio clínico com pacientes com alto risco pós síndrome coronariana aguda, caracterizada por múltiplas comorbidades cardíacas e não cardíacas, que receberam AAS ou combinação de AAS e clopidogrel, foi relatado um aumento significativo do risco de sangramento por apixabana comparado com placebo.

Punção ou anestesia espinhal/epidural

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

Quando a anestesia neuroaxial (anestesia espinhal/epidural) ou punção espinhal/epidural é realizada, pacientes tratados com agentes antitrombóticos para a prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolvimento de um hematoma epidural ou espinhal, que pode resultar em paralisia de longa duração ou permanente. O risco destes eventos pode ser aumentado com o uso pós-operatório de cateteres epidurais ou o uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia. Cateteres por via epidural ou intratecal devem ser removidos pelo menos 5 horas antes da primeira dose de Eliquis®. O risco também pode ser aumentado por punção epidural ou espinhal traumática ou repetida. Os pacientes devem ser monitorados com frequência para os sinais e sintomas de comprometimento neurológico (por exemplo, dormência ou fraqueza nas pernas, disfunção da bexiga ou intestino). Se houver a percepção de comprometimento neurológico, é necessário diagnóstico e tratamento de urgência. Antes da intervenção neuroaxial, o médico deverá considerar o potencial benefício *versus* o risco em pacientes anticoagulados ou em pacientes a serem anticoagulados para tromboprofilaxia.

Cirurgia de fratura de quadril

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

O uso de apixabana não foi estudado em ensaios clínicos em pacientes submetidos à cirurgia de fratura do quadril para avaliar a eficácia e a segurança nestes pacientes. Portanto, Eliquis® não é recomendado para esses pacientes.

Pacientes com válvulas cardíacas protéticas

A segurança e eficácia de Eliquis® não foram estudadas em pacientes com válvulas cardíacas protéticas, com ou sem fibrilação atrial, portanto, o uso de Eliquis® não é recomendado nesses pacientes.

Embolia pulmonar aguda (EP) em pacientes hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitem de trombólise ou embolectomia pulmonar

- **Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV)**

Não é recomendado iniciar Eliquis® como alternativa à heparina não fracionada para o tratamento inicial de pacientes com EP que apresentem instabilidade hemodinâmica ou que possam ser submetidos a trombólise ou embolectomia pulmonar.

Pacientes com Síndrome Antifosfolípide

Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), incluindo o Eliquis®, não são recomendados para pacientes com histórico de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide (SAF). Em particular para doentes que são positivos triplo (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I), o tratamento com DOACs pode estar associado a taxas aumentadas de eventos trombóticos recorrentes em comparação com a terapêutica antagonista da vitamina K. A eficácia e segurança de Eliquis® em pacientes com SAF ainda não foram estabelecidas.

Informações sobre os excipientes

Eliquis® contém LACTOSE.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Uso durante a Gravidez

Há dados limitados sobre a utilização de apixabana em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. A apixabana não é recomendada durante a gravidez.

Categoria de risco de gravidez: B.

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

Uso durante a Lactação

Não se sabe se a apixabana ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais revelaram excreção da apixabana no leite. O risco para recém-nascidos e lactentes não pode ser excluído.

A decisão deve ser tomada entre interromper a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com apixabana.

Fertilidade

Estudos em animais tratados diretamente com apixabana não mostraram efeito na fertilidade.

Uso em crianças

A eficácia e segurança de Eliquis® em crianças menores de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Uso em idosos

Idade avançada pode aumentar o risco hemorrágico.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Eliquis® não tem influência, ou é desprezível, sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros fármacos sobre a apixabana

Inibidores do CYP3A4 e gpP

A coadministração de apixabana com cetoconazol (400 mg uma vez por dia), um inibidor forte tanto de CYP3A4 quanto de gpP, levou a um aumento de 2 vezes em média na AUC de apixabana e um aumento de 1,6 vezes em média na Cmáx de apixabana. Com base nestes dados, apixabana não é recomendada a pacientes que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos, como cetoconazol ou outros inibidores potentes do CYP3A4 e da gpP e inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Espera-se que substâncias ativas não consideradas inibidores potentes de ambos CYP3A4 e gpP (por exemplo: diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamil, quinidina) causem um aumento das concentrações plasmáticas de apixabana em menor grau. Não é necessário ajuste de dose para apixabana quando co-administrado com agentes que não são inibidores fortes tanto de CYP3A4 como de gpP. Por exemplo, diltiazem (360 mg uma vez por dia), considerado um inibidor moderado de CYP3A4 e um inibidor fraco de gpP, levando a um aumento de 1,4 vezes em média na AUC da apixabana e um aumento de 1,3 vezes na Cmáx. O naproxeno (500 mg, dose única), um inibidor de gpP, mas não um inibidor de CYP3A4, provocou um aumento de 1,5 vezes e 1,6 vezes em média na AUC e na Cmáx da apixabana, respectivamente. A claritromicina (500 mg, duas vezes por dia), um inibidor da gpP e um forte inibidor da CYP3A4, levou a um aumento de 1,6 vezes e 1,3 vezes na AUC e Cmax de apixabana média, respectivamente.

Indutores do CYP3A4 e gpP

A coadministração de apixabana com rifampicina, um indutor potente tanto de CYP3A4 quanto de gpP, levou a uma diminuição de aproximadamente 54% e 42% em média na AUC e na Cmáx de apixabana, respectivamente. O uso concomitante de apixabana com outros indutores potentes de CYP3A4 e de gpP (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou erva de São João) também podem levar a uma redução na concentração plasmática de apixabana. Nenhum ajuste de dose de apixabana é necessário durante o tratamento concomitante com tais agentes para a prevenção de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) após artroplastia eletiva de quadril ou de joelho ou para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular; no entanto, indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP devem ser coadministrados com cautela (vide item 5. Advertências e Precauções).

Para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), não é recomendada terapia concomitante com indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP (vide item 5. Advertências e Precauções). Para a prevenção da TVP e EP recorrentes, indutores potentes tanto de CYP3A4 quanto de gpP devem ser coadministrados com cautela (vide item 5. Advertências e Precauções).

Anticoagulantes, inibidores da agregação plaquetária e AINES

Após a administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) e apixabana (5 mg em dose única), um efeito aditivo sobre a atividade do anti-fator Xa foi observada.

Interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas não foram evidentes em indivíduos saudáveis quando apixabana foi coadministrada com ácido acetilsalicílico 325 mg uma vez por dia.

A apixabana quando coadministrada com clopidogrel (75 mg uma vez por dia), com a combinação de 75 mg de clopidogrel e 162 mg ácido acetilsalicílico uma vez por dia, ou com prasugrel (60 mg seguido de 10 mg uma vez por dia) nos estudos fase I, não mostrou um aumento relevante no tempo de sangramento, inibição da agregação plaquetária, ou prolongamento nos testes de coagulação (TP, RNI e TTPA) quando comparado com a administração dos agentes antiplaquetários sem apixabana.

O naproxeno (500 mg), um inibidor da gpP, levou a uma média de aumento de 1,5 vezes e 1,6 vezes na AUC e Cmáx de apixabana em indivíduos saudáveis, respectivamente. Correspondentes prolongamentos nos testes de coagulação foram observados para apixabana. Não foram observadas alterações no efeito do naproxeno sobre a agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico e não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após a administração concomitante de apixabana e naproxeno.

Apesar desses achados, Eliquis® deve ser usado com cautela quando administrado concomitantemente com AINES (incluindo ácido acetilsalicílico) porque estes medicamentos normalmente aumentam o risco de sangramento.

Agentes relacionados com sangramentos graves não são recomendados concomitantemente com Eliquis®, tais como: heparina não fracionada e derivados de heparina (incluindo heparinas de baixo peso molecular (HBPM)), oligossacarídeos inibidores do fator Xa (por exemplo, fondaparinux), inibidores diretos da trombina (por exemplo, desirudina), agentes trombolíticos, antagonistas do receptor GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por exemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrana, sulfimpirazona, antagonistas da vitamina K e outros anticoagulantes orais. Note que a heparina não fracionada pode ser administrada em doses necessárias para manter a permeabilidade de um cateter central venoso ou arterial (vide item 5. Advertências e Precauções).

Em pacientes com fibrilação atrial e uma condição que justifica um ou dois tratamentos antiplaquetários, uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios em relação aos potenciais riscos deve ser feita antes de combinar este tratamento com Eliquis® (vide item 5. Advertências e Precauções).

Outras terapias concomitantes

Não foram observadas interações clinicamente significativas na farmacocinética ou farmacodinâmica quando a apixabana foi coadministrada com atenolol ou famotidina. A coadministração de 10 mg de apixabana com atenolol 100 mg não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de apixabana. Após a administração dos dois fármacos em conjunto, as médias de AUC e Cmáx de apixabana foram 15% e 18% menores do que quando administrados sozinhos. A administração de 10 mg de apixabana com 40 mg de famotidina não teve efeito sobre AUC e Cmáx de apixabana.

Parâmetros laboratoriais

Testes de coagulação (por exemplo, TP, RNI e TTPA) são afetados conforme o esperado pelo mecanismo de ação da apixabana (vide item 3. Características Farmacológicas). As mudanças observadas nesses testes de coagulação na dose terapêutica esperada são pequenas e sujeitas a um elevado grau de variabilidade (vide item 3. Características Farmacológicas).

Pacientes pediátricos

Os estudos de interação foram realizados somente em adultos.

Efeito da apixabana sobre outros fármacos

Estudos *in vitro* com apixabana não demonstraram efeitos inibitórios sobre a atividade do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) e mostraram efeito inibitório fraco sobre a atividade da CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) nas concentrações que são significativamente maiores do que os picos das concentrações plasmáticas observados nos pacientes. A apixabana não induziu CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 em concentrações de até 20 μM . Portanto, a apixabana não deve alterar o *clearance* metabólico de fármacos coadministrados que são metabolizados por estas enzimas. A apixabana não é um inibidor significativo de gpP.

Em estudos realizados em indivíduos sadios, como descrito abaixo, a apixabana não alterou significativamente a farmacocinética da digoxina, naproxeno ou atenolol.

- **digoxina:** a coadministração de apixabana (20 mg uma vez por dia) com digoxina (0,25 mg uma vez por dia), um substrato de gpP, não afetou a AUC ou a Cmáx da digoxina. Portanto, a apixabana não inibe o transporte de substratos de gpP.
- **naproxeno:** a coadministração de dose única de apixabana (10 mg) com naproxeno (500 mg), um AINE comumente usado, não tem qualquer efeito sobre a AUC e Cmáx do naproxeno.
- **atenolol:** a coadministração de uma dose única de apixabana (10 mg) com atenolol (100 mg), um beta-bloqueador comum, não alterou a farmacocinética do atenolol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 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.

Comprimidos de 2,5 mg: comprimidos revestidos amarelos, redondos, biconvexos com “893” gravado de um lado e “2½” do outro lado.

Comprimidos de 5 mg: comprimidos revestidos rosas, ovais, biconvexos com “894” gravado de um lado e “5” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Eliquis® deve ser utilizado por via oral, engolido com água, com ou sem alimentos.

Uso em Adultos

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

A dose recomendada de Eliquis® é de 2,5 mg duas vezes ao dia, por via oral. A dose inicial deve ser tomada 12 a 24 horas após a cirurgia.

Os médicos podem considerar os potenciais benefícios da anticoagulação mais precoce para a profilaxia do tromboembolismo venoso, bem como os riscos de sangramento pós-cirúrgico ao decidirem sobre o momento de administração.

Pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril: a duração do tratamento recomendada é de 32 a 38 dias após a cirurgia.

Pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho: a duração do tratamento recomendada é de 10 a 14 dias após a cirurgia.

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular

A dose recomendada de Eliquis® é de 5 mg duas vezes ao dia, por via oral.

Idade, peso corporal, creatinina sérica: em pacientes com pelo menos 2 das características a seguir, idade \geq 80 anos, peso corporal \leq 60 kg ou creatinina sérica \geq 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), a dose recomendada de Eliquis® é de 2,5 mg duas vezes ao dia.

Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)

A dose recomendada de Eliquis® é de 10 mg duas vezes ao dia, por via oral, durante 7 dias, seguida de dose de 5 mg duas vezes ao dia, por via oral.

Prevenção da TVP e EP recorrentes

A dose recomendada de Eliquis® é de 2,5 mg duas vezes ao dia, por via oral, após pelo menos 6 meses de tratamento para a TVP ou EP.

Uso em Crianças e Adolescentes

A eficácia e segurança de Eliquis® em crianças abaixo de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Uso em Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário, exceto conforme descrito em 8. Posologia e Modo de Usar - Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular (vide item 3. Características Farmacológicas).

Idade avançada pode aumentar o risco hemorrágico.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 15 - 29 mL/min) indicam concentrações plasmáticas maiores de apixabana nesta população, portanto, Eliquis® deve ser administrado com cautela nestes pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina $<$ 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para estes pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

<i>Clearance</i> de creatinina (ClCr)	Dose de Eliquis® para prevenção de TEV após cirurgia ortopédica
ClCr \geq 30 mL/min	2,5 mg via oral 2x/dia
ClCr 15-29 mL/min	2,5 mg via oral 2x/dia (uso com cautela)
ClCr $<$ 15mL/min ou em diálise	Não recomendado devido a experiência clínica limitada e ausência de dados

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular

Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com *clearance* de creatinina 15-29 mL/min, exceto conforme descrito em 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em Adultos – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular. Como não há experiência clínica em pacientes com *clearance* de creatinina $<$ 15 mL/min, não é possível estabelecer uma dose recomendada.

Como não há dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para esses pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

<i>Clearance de creatinina (ClCr)</i>	Dose de Eliquis® para prevenção de AVC e embolia sistêmica na fibrilação atrial não valvular
ClCr ≥ 30 mL/min	5 mg via oral 2x/dia; ou 2,5 mg via oral 2x/dia para pacientes com pelo menos 2 das características a seguir: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL
ClCr 15-29 mL/min	5 mg via oral 2x/dia (uso com cautela); ou 2,5 mg via oral 2x/dia para pacientes com pelo menos 2 das características a seguir: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg ou creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min	Não é possível estabelecer uma dose recomendada devido à ausência de experiência clínica
Em diálise	Não recomendado devido a ausência de experiência clínica e dados

Tratamento de tromboembolismo venoso

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa (*clearance* de creatinina 15-29 mL/min) (vide item 3. Características Farmacológicas). Devido à experiência clínica limitada em pacientes com *clearance* de creatinina < 15 mL/min e à ausência de dados de pacientes submetidos à diálise, a apixabana não é recomendada para estes pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas).

<i>Clearance de creatinina (ClCr)</i>	Dose de Eliquis® para tratamento de TVP e EP
ClCr ≥ 30 mL/min	10 mg via oral 2x/dia durante 7 dias, seguida de 5 mg via oral 2x/dia
ClCr 15-29 mL/min	10 mg via oral 2x/dia durante 7 dias, seguida de 5 mg via oral 2x/dia (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min ou em diálise	Não recomendado devido a experiência clínica limitada e ausência de dados
<i>Clearance de creatinina (ClCr)</i>	Dose de Eliquis® para prevenção de TVP e EP recorrentes
ClCr ≥ 30 mL/min	2,5 mg via oral 2x/dia após pelo menos 6 meses de tratamento para a TVP ou EP
ClCr 15-29 mL/min	2,5 mg via oral 2x/dia após pelo menos 6 meses de tratamento para a TVP ou EP (uso com cautela)
ClCr < 15mL/min ou em diálise	Não recomendado devido a experiência clínica limitada e ausência de dados

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Eliquis® pode ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh A ou B). Nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

Eliquis® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

Eliquis® é contraindicado a pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e ao risco de sangramento clinicamente relevante (vide item 4. Contraindicações).

Pacientes com enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 x LSN) ou bilirrubinas totais ≥ 1,5 x LSN foram excluídos dos ensaios clínicos. Portanto, Eliquis® deve ser utilizado com cautela nesta população (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas). A função hepática deve ser avaliada antes do início da terapia com Eliquis®.

Peso Corporal

Nenhum ajuste de dose é necessário, exceto conforme descrito em 8. Posologia e Modo de Usar – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular (vide item 3. Características Farmacológicas).

Gênero

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide item 3. Características Farmacológicas).

Convertendo de ou para anticoagulantes parenterais

Em geral, a mudança do tratamento de anticoagulantes parenterais para Eliquis® (e vice-versa) pode ser feita na próxima dose agendada.

Convertendo de ou para varfarina ou outros antagonistas de vitamina K (AVK)

Ao trocar a medicação dos pacientes de varfarina ou outro tratamento de AVK para Eliquis®, a varfarina ou o outro AVK deve ser descontinuado e a administração de Eliquis® deve ser iniciada quando a relação normalizada internacional (RNI) estiver abaixo de 2,0. Ao trocar a medicação de Eliquis® para varfarina ou outro tratamento de AVK, continuar a administração de Eliquis® por 48 horas após a primeira dose de varfarina ou do outro tratamento de AVK.

Cirurgia e procedimentos invasivos

Eliquis® deve ser descontinuado pelo menos 48 horas antes de cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos com risco moderado ou alto de sangramento clinicamente significante. Eliquis® deve ser descontinuado pelo menos 24 horas antes de uma cirurgia eletiva ou procedimentos invasivos com um risco baixo de sangramento ou, em caso de sangramento caracterizar área não crítica e de fácil controle. Se a cirurgia ou procedimento invasivo não pode ser adiado, os devidos cuidados devem ser tomados em relação ao risco aumentado de sangramento. Esse risco de sangramento deve ser considerado em relação à urgência da intervenção. Em pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular, a anticoagulação ponte durante as 24 a 48 horas após a interrupção de Eliquis® e antes da intervenção geralmente não é necessária. Eliquis® deve ser reiniciado após os procedimentos cirúrgicos ou outros procedimentos assim que a hemostasia adequada for estabelecida.

Eliquis® pode ser iniciado ou continuado em pacientes com fibrilação atrial não valvular que possam necessitar de cardioversão.

Para pacientes não tratados previamente com anticoagulantes, pelo menos 5 doses de Eliquis® 5 mg duas vezes por dia [2,5 mg duas vezes por dia em pacientes que se qualificam para uma redução da dose (vide item anterior Idade, peso corporal, creatina sérica)] devem ser administradas antes da cardioversão para assegurar anticoagulação (vide item 2. Resultados de eficácia – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular).

Se a cardioversão for necessária antes de serem administradas as 5 doses de Eliquis®, pode ser administrada uma dose de ataque de 10 mg, seguida de 5 mg duas vezes por dia. O regime de dose deve ser reduzido para uma dose de ataque de 5 mg, seguida de 2,5 mg duas vezes por dia se o paciente cumprir os critérios de redução da dose (vide item anterior Idade, peso corporal, creatina sérica). A administração da dose de ataque deve ser administrada pelo menos 2 horas antes da cardioversão (vide item 2. Resultados de eficácia – Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular).

Deve-se procurar confirmação antes da cardioversão de que o paciente tomou Eliquis® conforme prescrito. As decisões sobre o início e a duração do tratamento devem levar em consideração as diretrizes estabelecidas para o tratamento anticoagulante em pacientes submetidos a cardioversão.

Descontinuação temporária de Eliquis®

Descontinuar anticoagulantes, incluindo Eliquis®, devido a sangramentos ativos, cirurgias eletivas ou procedimentos invasivos, coloca os pacientes em risco aumentado de trombose.

Evite lapsos na terapia, e se a anticoagulação com Eliquis® precisar ser descontinuada por qualquer motivo, reinicie a terapia o mais breve possível.

Dose Esquecida

Caso o paciente se esqueça de administrar Eliquis® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar e depois continuar com o esquema de doses duas vezes ao dia.

Opções de Administração

Para os pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de Eliquis® podem ser triturados e suspensos em água, 5% de dextrose em água (D5W) ou suco de maçã, ou misturados com compota de maçã e prontamente administrados por via oral (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Alternativamente, os comprimidos de Eliquis® podem ser triturados e suspensos em 60 mL de água ou D5W e prontamente entregues através de um tubo nasogástrico (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Os comprimidos triturados de Eliquis® são estáveis em água, D5W, suco de maçã e compota de maçã por até 4 horas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência clínica

Prevenção de tromboembolismo venoso: artroplastia eletiva de quadril ou de joelho

A segurança de apixabana foi avaliada em um estudo fase II e três estudos fase III, incluindo 5.924 pacientes expostos a 2,5 mg de apixabana duas vezes por dia, submetidos a grandes cirurgias ortopédicas de membros inferiores (artroplastia eletiva de quadril ou de joelho), tratados por até 38 dias.

No total, 11% dos pacientes tratados com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia apresentaram reações adversas. Assim como com outros anticoagulantes, pode ocorrer sangramento durante o tratamento com apixabana na presença de fatores de risco associados, tais como lesões orgânicas susceptíveis a sangrar. Reações adversas comuns foram anemia, hemorragia, contusão e náusea. A incidência global de reações adversas como sangramento, anemia e anormalidades das transaminases (por exemplo, os níveis de alanina aminotransferase) foram numericamente menores em pacientes tratados com apixabana quando comparado com pacientes recebendo enoxaparina na fase II e III dos estudos envolvendo pacientes que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. As reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico.

Como acontece com qualquer anticoagulante, o uso de Eliquis® pode estar associado com um risco aumentado de sangramento oculto ou aparente de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade variam de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

As reações adversas em um estudo fase II e em três estudos fase III estão listadas na Tabela 16 baseados na classificação por sistema orgânico (MedDRA) e por frequência.

Tabela 16: Reações adversas em pacientes no pós-cirúrgico ortopédico

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Anemia (incluindo anemia pós-operatória e hemorrágica e os respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitopenia (incluindo diminuição da contagem de plaquetas)	
Distúrbios do sistema imunológico		
		Hipersensibilidade
Distúrbios oculares		
		Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)
Distúrbios vasculares		
Hemorragia (incluindo hematoma e hemorragia vaginal e uretral)	Hipotensão (incluindo hipotensão durante o procedimento cirúrgico)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		
	Epistaxe	Hemoptise
Distúrbios gastrintestinais		
Náusea	Hemorragia gastrintestinal (incluindo hematêmese e melena), hematoquezia	Hemorragia retal, sangramento gengival

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Distúrbios hepatobiliares		
	Aumentos das transaminases (incluindo a alanina aminotransferase aumentada e alanina aminotransferase anormal), aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamiltransferase, testes anormais da função hepática, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da bilirrubina sanguínea	
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
		Hemorragia muscular
Distúrbios renais e urinários		
	Hematúria (incluindo parâmetros laboratoriais respectivos)	
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento		
Equimose	Hemorragia pós-procedimento (incluindo hematoma pós-procedimento, hemorragia da ferida, hematoma no local da punção no vaso e hemorragia no local do cateter), secreção na ferida, hemorragia no local da incisão (incluindo hematoma no local da incisão), hemorragia operatória	

Prevenção de AVC e embolia sistêmica: pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular

A segurança de apixabana foi avaliada nos estudos ARISTOTLE e AVERROES, incluindo 11284 pacientes expostos a 5 mg de apixabana duas vezes ao dia e 602 pacientes expostos a 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia. As exposições a apixabana foram ≥ 12 meses para 9375 pacientes e ≥ 24 meses para 3369 pacientes nos dois estudos. No estudo ARISTOTLE, a duração média da exposição foi de 89,2 semanas com apixabana e 87,5 semanas com varfarina; o total de pacientes-anos para a exposição foi de 15534 com apixabana e 15184 com varfarina. No AVERROES, a duração média da exposição foi de aproximadamente 59 semanas em ambos os grupos de tratamento; o total de pacientes-anos para a exposição foi de 3193 com apixabana e 3150 com ácido acetilsalicílico (AAS).

A taxa geral de descontinuação devida a reações adversas foi de 1,8% para apixabana e 2,6% para varfarina no estudo ARISTOTLE e foi de 1,5% para apixabana e 1,3% para AAS no estudo AVERROES. A incidência total de reações adversas relacionadas a sangramento foi numericamente menor em pacientes com apixabana comparado com varfarina no estudo ARISTOTLE (24,3% vs. 31,0%) e foi semelhante em pacientes com apixabana comparado com AAS no estudo AVERROES (9,6% vs. 8,5%).

As reações adversas nos estudos ARISTOTLE e AVERROES estão listados na Tabela 17 por classificação por sistema orgânico (MedDRA) e por frequência. As indicações de frequência na Tabela 17 são baseadas primariamente nas frequências observadas no estudo ARISTOTLE. As reações adversas observadas no estudo AVERROES foram consistentes com aquelas observadas no estudo ARISTOTLE.

Tabela 17: Reações adversas emergentes do tratamento em pacientes com fibrilação atrial não valvular

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Distúrbios do sistema imunológico		
	Hipersensibilidade (incluindo hipersensibilidade medicamentosa, como <i>rash</i> cutâneo e reação anafilática, como edema alérgico)	
Distúrbios do sistema nervoso		

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
	Hemorragia cerebral, outras hemorragias intracranianas ou intraespinhais (incluindo hematoma subdural, hemorragia subarracnoide e hematoma espinhal)	
Distúrbios oculares		
Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)		
Distúrbios vasculares		
Outras hemorragias, hematoma	Hemorragia intra-abdominal	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		
Epistaxe	Hemoptise	Hemorragia do trato respiratório (incluindo hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia laríngea e hemorragia faríngea)
Distúrbios gastrintestinais		
Hemorragia gastrintestinal (incluindo hematemese e melena), hemorragia retal, sangramento gengival	Hemorragia hemorroidária, hematoquezia, hemorragia bucal	Hemorragia retroperitoneal
Distúrbios renais e urinários		
Hematúria		
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		
	Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação		
	Sangramento no local de aplicação	
Investigações		
	Sangue oculto positivo	
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento		
Contusão	Hemorragia traumática, hemorragia pós-procedimento, hemorragia do local de incisão	

Tratamento de tromboembolismo venoso

A segurança da apixabana foi avaliada nos estudos AMPLIFY e AMPLIFY-EXT, incluindo 2.676 pacientes expostos à 10 mg de apixabana duas vezes ao dia, 3.359 pacientes expostos à 5 mg de apixabana duas vezes ao dia e 840 pacientes expostos à 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia. A duração média da exposição à apixabana foi de 154 dias e à enoxaparina/varfarina foi de 152 dias no estudo AMPLIFY. A duração média da exposição à apixabana foi de aproximadamente 330 dias e ao placebo foi de 312 dias no estudo AMPLIFY-EXT. No estudo AMPLIFY, as reações adversas relacionadas ao sangramento ocorreram em 417 (15,6%) dos pacientes tratados com apixabana comparado com 661 (24,6%) dos pacientes tratados com enoxaparina/varfarina. A taxa de descontinuação devido aos eventos de sangramento foi de 0,7% nos pacientes tratados com apixabana comparada com 1,7% nos pacientes tratados com enoxaparina/varfarina no estudo AMPLIFY.

No estudo AMPLIFY-EXT, as reações adversas relacionadas com sangramento ocorreram em 219 (13,3%) dos pacientes tratados com apixabana comparado com 72 (8,7%) dos pacientes tratados com placebo. A taxa de descontinuação devido aos eventos de sangramento foi de aproximadamente 1% nos pacientes tratados com apixabana comparado com 0,4% naqueles pacientes no grupo placebo no estudo AMPLIFY-EXT.

As reações adversas comuns (≥ 1%) foram sangramento na gengiva, epistaxe, contusão, hematúria, hematoma e menorragia.

As reações adversas nos estudos AMPLIFY e AMPLIFY-EXT estão listadas na Tabela 18 por classificação de sistema orgânico (MedDRA) e por frequência.

Tabela 18: Reações adversas emergentes do tratamento em pacientes em tratamento de tromboembolismo venoso

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
		Anemia hemorrágica, diátese hemorrágica, hematoma espontâneo
Distúrbios do sistema nervoso		
		Hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico
Distúrbios oculares		
	Hemorragia conjuntiva	Hemorragia ocular, hemorragia retinal, hemorragia escleral, hemorragia vítreo
Distúrbios auditivos e de labirinto		
		Hemorragia auditiva
Distúrbios cardíacos		
		Hemorragia pericárdica
Distúrbios vasculares		
Hematoma		Hemorragia, hematoma intra-abdominal, choque hemorrágico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		
Epistaxe	Hemoptise	Hemorragia no alvéolo pulmonar
Distúrbios gastrintestinais		
Sangramento gengival	Hemorragia retal, hematoquezia, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrintestinal, hematêmese	Melena, hemorragia anal, hemorragia da úlcera gástrica, hemorragia bucal, hemorragia da parede abdominal, síndrome de Mallory-Weiss, hemorragia gástrica, hemorragia da úlcera péptica, hemorragia do intestino delgado
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
	Equimose, hemorragia cutânea, prurido	Petéquia, púrpura, tendência aumentada ao sangramento, vesícula hemorrágica, hemorragia da úlcera cutânea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
		Hemorragia muscular
Distúrbios renais e urinários		
Hematúria		Hemorragia do trato urinário
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		
Menorragia	Hemorragia vaginal, metrorragia	Menometrorragia, hemorragia uterina, hemorragia genital, hematoma na mama, hematospermia, hemorragia pós-menopausa
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação		
	Hematoma no local da injeção, hematoma no local da venopunção	Hemorragia no local da injeção, hematoma no local da infusão
Investigações		
	Sangue presente na urina, positivo para sangue oculto	Sangue oculto, positivo para eritrócitos na urina
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas ao procedimento		
Contusão	Hemorragia da lesão, hemorragia pós-procedimento, hematoma traumático	Hematoma periorbital, pseudoaneurisma vascular, hematoma subcutâneo, hematoma durante procedimento, hematoma

Tabela 18: Reações adversas emergentes do tratamento em pacientes em tratamento de tromboembolismo venoso

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
		pós-procedimento, hematúria pós-procedimento, hematoma extradural, hematoma renal, hemorragia subdural

Atenção: este produto é um medicamento novo e que possui 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 de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto para o Eliquis®. A superdose com Eliquis® pode resultar em um maior risco de sangramento. Em estudos clínicos controlados, a administração de apixabana por via oral a indivíduos sadios, em doses até 50 mg por dia durante 3 a 7 dias (25 mg duas vezes ao dia durante 7 dias ou 50 mg uma vez por dia durante 3 dias) não teve reações adversas clinicamente relevantes.

Administração de carvão ativado 2 e 6 horas após a ingestão de uma dose de 20 mg de apixabana reduziu a AUC média de apixabana em 50% e 27%, respectivamente, e não teve impacto no Cmáx. A meia-vida média da apixabana diminuiu de 13,4 horas quando foi administrada apenas apixabana para 5,3 horas e 4,9 horas, respectivamente, quando carvão ativado foi administrado 2 e 6 horas após a apixabana. Portanto, a administração de carvão ativado pode ser útil no gerenciamento de superdose com a apixabana ou ingestão acidental.

É improvável que a hemodiálise seja um meio eficaz para gerenciar a superdosagem de apixabana (vide item 3. Características Farmacológicas)

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



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0464

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Importado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company
State Road 3, Km 77,5
Humacao – Porto Rico

Embalado por:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana Del Ceraso
Anagni (Frosinone) – Itália

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ELICOR_23

S@C
0800-0160625 A Wyeth® é uma empresa do Grupo

Wyeth®





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/02/2020		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2019	0463104198	RDC 73/2016 - NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO MEDICAMENTO	10/02/2020	<ul style="list-style-type: none">• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
09/12/2019	3399952190	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2019	0780570195	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	09/09/2019	<ul style="list-style-type: none">• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
01/07/2019	0576363/19-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	0576363/19-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60

			30/11/2018	1137264/18-8	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de Posologia	03/06/2019	<ul style="list-style-type: none"> • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP e VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
30/01/2019	0091755/19-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2018	0555924/18-3	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de Posologia	14/01/2019	<ul style="list-style-type: none"> • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	VP e VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
22/10/2018	1017363/18-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2018	1017363/18-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
16/10/2017	2112697/17-6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2017	0098141/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	03/07/2017	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60

bosentana

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

62,5 mg
125 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bosentana

Medicamento Genérico Lei nº 9.787 de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimidos Revestidos

62,5 mg em embalagem com 60 comprimidos revestidos.
125 mg em embalagem com 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Bosentana 62,5 mg:

Cada comprimido revestido contém 62,5 mg de bosentana (monohidratada).

Excipientes: amido de milho, amido pré-gelatinizado, amido glicolato de sódio; povidona, beenato de glicerila e estearato de magnésio, hidroxipropilmetylcelulose, triacetina, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e etilcelulose.

Bosentana 125 mg:

Cada comprimido revestido contém 125 mg de bosentana (monohidratada).

Excipientes: amido de milho, amido pré-gelatinizado, amido glicolato de sódio; povidona, beenato de glicerila e estearato de magnésio, hidroxipropilmetylcelulose, triacetina, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e etilcelulose

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bosentana é indicada para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (OMS - grupo I), em pacientes com classe funcional II, III e IV de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) para melhorar a capacidade física e diminuir a taxa de agravamento clínico.

Bosentana também é indicada para a redução do número de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e úlceras digitais ativas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Modelos animais

Em modelos animais com hipertensão pulmonar, a administração oral crônica de bosentana reduziu a resistência vascular pulmonar e inverteu a hipertrofia vascular dos pulmões e do ventrículo direito. Em um modelo em animais com fibrose pulmonar, bosentana reduziu a deposição de colágeno nos pulmões.

Eficácia em adultos com hipertensão arterial pulmonar

Dois estudos clínicos randomizados, duplo-cego, multicêntricos, controlados por placebo foram realizados em 32 (AC-052-351) e 213 (estudo AC-052-352 [BREATHE-1]) pacientes adultos com HAP (hipertensão pulmonar primária (idiopática ou hereditária) ou hipertensão pulmonar secundária à esclerodermia) com classe funcional III e IV da OMS. Após 4 semanas de bosentana 62,5 mg, duas vezes ao dia, as doses de manutenção avaliadas nestes estudos foram de 125 mg, duas vezes ao dia, no AC-052- 351 e 125 mg, duas vezes ao dia, e 250 mg, duas vezes ao dia, no AC-052-352.

Bosentana foi adicionada à terapia atual dos pacientes, que poderia incluir uma combinação de anticoagulantes, vasodilatadores (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), diuréticos, oxigênio e digoxina, mas não epoprostenol. O controle foi placebo mais a terapia atual.

O desfecho primário foi a mudança na distância percorrida em 6 minutos em 12 semanas para o primeiro estudo e 16 semanas para o segundo estudo. Em ambos os estudos, o tratamento com bosentana resultou em aumentos significativos na capacidade de se exercitar. Os aumentos corrigidos pelo placebo na distância percorrida em comparação ao período basal foram de 76 metros ($p = 0,02$, teste t) e 44 metros ($p = 0,0002$, teste U de Mann-Whitney) no desfecho primário de cada estudo, respectivamente. As diferenças entre os dois grupos de dose, 125 mg, duas vezes ao dia, e 250 mg, duas vezes ao dia, não foram estatisticamente significativas, mas houve uma tendência de melhora da capacidade de se exercitar em pacientes tratados com 250 mg, duas vezes ao dia.

A melhora na distância percorrida foi aparente após 4 semanas de tratamento, e ficou claramente evidente após 8 semanas de tratamento e foi mantida por até 28 semanas de tratamento duplo-cego em um subconjunto da população de pacientes.

Efeitos de bosentana na distância percorrida de 6 minutos:

	Estudo AC-052-352 BREATHE-1			Estudo AC-052-351	
	125 mg de bosentana duas vezes ao dia (n = 74)	250 mg de bosentana duas vezes ao dia (n = 70)	Placebo (n = 69)	125 mg de bosentana duas vezes ao dia (n = 21)	Placebo (n = 11)
Valor do Período Basal	326 ± 73	333 ± 75	344 ± 76	360 ± 86	355 ± 82
Desfecho	353 ± 115	379 ± 101	336 ± 129	431 ± 66	350 ± 147
Mudança em comparação ao valor do período basal	27 ± 75	46 ± 62	-8 ± 96	70 ± 56	-6 ± 121
Subtração do Placebo	35 ^(a)	54 ^(b)		76 ^(c)	
Distância em metros: média ± desvio padrão. Mudanças são até a Semana 16 para BREATHE-1 e até a Semana 12 para o Estudo AC-052-351.					
^(a) p = 0,01; por Wilcoxon; ^(b) p = 0,0001; por Wilcoxon; ^(c) p = 0,02; por teste t de Student.					

Em uma análise retrospectiva dos respondentes com base na alteração da distância percorrida, da classe funcional da OMS e da dispneia de 95 pacientes randomizados para 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, em estudos controlados por placebo, verificou-se que na Semana 8, 66 pacientes tinham melhorado, 22 mantiveram-se estáveis e 7 tinham piorado. Dos 22 pacientes estáveis na Semana 8, 6 melhoraram na Semana 12/16 e 4 pioraram em comparação ao período basal. Dos 7 pacientes que pioraram, na Semana 8, 3 melhoraram na Semana 12/16 e 4 pioraram em comparação com um período basal.

Os parâmetros hemodinâmicos invasivos foram avaliados apenas no estudo AC-052-351. O tratamento com bosentana levou a um aumento significativo do índice cardíaco (CI), associado com uma redução significativa na pressão arterial pulmonar (PAP), na resistência vascular pulmonar (RVP) e na pressão atrial direita média.

Alteração a partir do Período Basal até a Semana 12: parâmetros hemodinâmicos

	125 mg de bosentana duas vezes ao dia	Placebo
CI médio (L/min/m²)	N=20	N=10
Período Basal	2,35±0,73	2,48 ± 1,03
Alteração Absoluta	0,50 ± 0,46	-0,52±0,48
Efeito do Tratamento		1,02 ^(a)
PAP médio (mmHg)	N=20	N=10
Período Basal	53,7±13,4	55,7±10,5
Alteração Absoluta	-1,6±5,1	5,1±8,8
Efeito do Tratamento		-6,7 ^(b)
RVP média (dyn•seg•cm⁵)	N=19	N=10
Período Basal	896 ± 425	942±430
Alteração Absoluta	-223 ± 245	191±235
Efeito do Tratamento		-415 ^(a)
RAP média (mmHg)	N=19	N=10
Período Basal	9,7±5,6	9,9±4,1
Mudança Absoluta	-1,3±4,1	4,9±4,6
Efeito do Tratamento		-6,2 ^(a)

Os valores mostrados são médias ± DP

^(a) p≤0,001; ^(b) p <0,02

CI = índice cardíaco; PAP = pressão arterial pulmonar, PVR = resistência vascular pulmonar; RAP = pressão atrial direita.

Uma redução nos sintomas da HAP foi observada no tratamento com bosentana. A medição da dispneia durante os testes de caminhada mostrou uma melhora em pacientes tratados com bosentana. No Estudo BREATHE-1, 92% dos 213 pacientes foram classificados no período basal como classe funcional III e 8% na classe IV da OMS. O tratamento com bosentana levou a uma melhora na classe funcional da OMS em 42,4% dos pacientes (placebo 30,4%). A mudança geral da classe funcional da OMS para ambos os estudos foi significativamente melhor em pacientes tratados com bosentana em comparação com pacientes tratados com placebo. O tratamento com bosentana foi associado com uma redução significativa na taxa de agravamento clínico em comparação com o placebo em 28 semanas (10,7% versus 37,1%, respectivamente p = 0,0015).

Incidência de piora clínica, População com Intenção de Tratar:

	BREATHE-1		Estudo AC-052-351	
	125/250 mg de bosentana duas vezes ao dia (N = 144)	Placebo (N = 69)	125 mg de bosentana duas vezes ao dia (N = 21)	Placebo (N = 11)
Pacientes com agravamento clínico [n (%)]	9 (6%) ^(a)	14 (20%)	0 (0%) ^(b)	3 (27%)
Morte	1 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Hospitalização por HAP	6 (4%)	9 (13%)	0 (0%)	3 (27%)
Descontinuação devido ao agravamento da HAP	5 (3%)	6 (9%)	0 (0%)	3 (27%)
Recebimento de epoprostenol ^(c)	4 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (27%)

Observação: Os pacientes podem ter tido mais do que uma razão para agravamento clínico.

^(a) p = 0,0015 versus placebo pelo teste de *log-rank*. Não houve diferença relevante entre os grupos tratados com 125 mg e 250 mg, duas vezes ao dia.

^(b) p = 0,033 versus placebo pelo teste exato de Fisher.

^(c) Recebimento de epoprostenol sempre foi uma consequência do agravamento clínico.

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pacientes com HAP com classe funcional II da OMS (distância média caminhada em seis minutos no período basal de 435 metros) receberam 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, seguido de 125 mg, duas vezes ao dia, (n = 93) ou placebo (n = 92) durante 6 meses. Os pacientes incluídos eram virgens de tratamento para HAP (n = 156) ou estavam em dose estável de sildenafile (n = 29). Os desfechos co-primários foram a variação percentual a partir do período basal na RVP e alteração da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos a partir do período basal para o Mês 6 versus placebo. A tabela abaixo ilustra a análise principal.

	RVP (dyn·seg /cm⁵)		Distância caminhada em 6 minutos (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentana (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentana (n=86)
BL; média (DP)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Alteração a partir do BL; média (DP)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efeito do Tratamento	-22,6%		19	
IC de 95%	-34, -10		-4,42	
Valor p	< 0,0001		0,0758	

BL = período basal; IC = intervalo de confiança; RVP = resistência vascular pulmonar; DP = desvio padrão.

Foram avaliados como desfechos secundários o tempo para o agravamento clínico (avaliado como a soma de morte, hospitalização devido a complicações da HAP ou progressão sintomática da HAP). Houve um atraso significativo no tempo para agravamento clínico (observado primeiramente como progressão sintomática da HAP) com bosentana comparado com placebo (taxa de risco de 0,2, p = 0,01). Os achados foram consistentes nos estratos com ou sem o tratamento com sildenafile no período basal.

Estudo em pacientes do sexo masculino com hipertensão arterial pulmonar (HAP) para avaliar a espermatogênese

O estudo AC-052-402 avaliou o efeito sobre a função testicular de 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, seguida de 125 mg de bosentana duas vezes ao dia por 5 meses.

Foram incluídos 25 pacientes do sexo masculino com HAP de classe funcional III e IV da OMS e com contagem espermática normal no período basal; 23 concluíram o estudo e dois descontinuaram devido a eventos adversos não relacionados com a função testicular. A contagem de esperma permaneceu dentro da faixa normal em todos os 22 pacientes com dados coletados após 6 meses de tratamento e não foram observadas alterações na morfologia espermática, na motilidade espermática ou nos níveis hormonais. Um paciente desenvolveu oligospermia acentuada em 3 meses e a contagem de esperma permaneceu baixa em duas medições de acompanhamentos realizadas depois de 6 semanas subsequentes. Bosentana foi interrompida e depois de 2 meses a contagem de esperma havia retornado aos níveis do período basal. A relevância desta observação é incerta, considerando-se a grande variabilidade natural das quantidades de esperma entre os indivíduos. Apesar disso, e com base neste achado, não se pode excluir a possibilidade de que os antagonistas dos receptores da endotelina, como a bosentana, possam ter um efeito sobre a espermatogênese. A ausência de um efeito sistemático crônico no tratamento com bosentana na função testicular em humanos observados neste estudo é consistente com os dados de toxicidade da bosentana.

Estudos de longo prazo

Não existem estudos que demonstrem os efeitos benéficos do tratamento com bosentana na sobrevida. Entretanto, o estado vital de longo prazo foi registrado para todos os 235 pacientes que foram tratados com bosentana nos dois estudos pivotais controlados por placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/ou em suas duas extensões abertas, não controladas. O tempo médio de exposição à bosentana foi de $1,9 \text{ anos} \pm 0,7$ anos (mínimo: 0,1 ano; máx: 3,3 anos) e os pacientes foram observados por um período médio de $2,0 \pm 0,6$ anos. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com hipertensão pulmonar primária (72%) e estava na classe funcional III da OMS (84%). Nesta população total, as estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier foram de 93% e 84%, 1 a 2 anos após o início do tratamento com bosentana, respectivamente. As estimativas de sobrevida foram mais baixas no subgrupo de pacientes com HAP secundária à esclerose sistêmica. As estimativas podem ter sido influenciadas pelo início do tratamento com epoprostenol em 43/235 pacientes.

Os dados de longo prazo sobre HAP de classe funcional II da OMS foram gerados a partir de todos os 173 pacientes que foram tratados com bosentana no estudo controlado AC-052-364 (EARLY) e/ou a sua extensão aberta (OL). A duração média de exposição ao tratamento com bosentana foi de $3,6 \pm 1,8$ anos (até 6,1 anos), com 73% dos pacientes tratados por pelo menos 3 anos e 62% por pelo menos quatro anos. Os pacientes poderiam receber tratamento adicional para HAP como solicitado na extensão aberta (OL). A maioria dos pacientes foi diagnosticada com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou hereditária (61%). A capacidade de se exercitar (distância percorrida em 6 minutos) foi mantida durante todo o tratamento com bosentana (mudança média a partir do período basal até o final do tratamento - 3,7 m). No geral, 78% dos pacientes permaneceram na classe funcional II ou em uma classe melhor da OMS. As estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida foram de 90% e 85% em 3 e 4 anos após o início do tratamento, respectivamente. Nos mesmos pontos de tempo, 88% e 79% dos pacientes permaneceram livres de agravamento da HAP (definida como morte por todas as causas, transplante pulmonar, septostomia atrial ou início do tratamento com prostanoide intravenoso ou subcutâneo).

No estudo de extensão OL (AC -052- 409) do AC -052- 405 (BREATHE -5) em pacientes com HAP de classe funcional III da OMS e síndrome de Eisenmenger associado à doença cardíaca congênita, 26 pacientes continuaram a receber bosentana durante um período de tratamento de 24 semanas (média de $24,4 \pm 2,0$ semanas). Os efeitos da bosentana demonstrados no período duplo-cego do tratamento foram, de

modo geral, mantidos durante o tratamento mais prolongado (um período total de tratamento de 40 semanas).

Hipertensão Arterial Pulmonar associada à doença cardíaca congênita

Em um estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), os pacientes com HAP de classe funcional III da OMS e com síndrome de Eisenmenger associada com doença cardíaca congênita receberam 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, por 4 semanas, e depois 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, por mais 12 semanas ($n = 37$) ou placebo ($n = 17$). O objetivo primário mostrou que bosentana não piorou a hipoxemia. Após 16 semanas, a saturação média de oxigênio aumentou no grupo de bosentana em 1,0% (intervalo de confiança de 95% - 0,7%; 2,8%), quando comparado com grupo com placebo, demonstrando que bosentana não piorou a hipoxemia. No grupo com bosentana a resistência vascular pulmonar média reduziu significativamente (com um efeito predominante no subgrupo de pacientes com *shunt* intracardíaco bidirecional). Após 16 semanas, o aumento médio, corrigido para o placebo, da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi de 53 metros ($p = 0,0079$), refletindo melhora na capacidade de se exercitar.

Hipertensão Arterial Pulmonar associada ao HIV

Um estudo clínico aberto, não controlado (AC-052-362) foi realizado em 16 pacientes com HAP de classe funcional III da OMS associado com a infecção pelo HIV. Os pacientes foram tratados com 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, seguido de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, por 12 semanas adicionais. Após 16 semanas de tratamento, houve melhora significativa na capacidade física a partir do período basal: o aumento médio na distância percorrida em 6 minutos foi de 91,4 metros de 332,6 metros, em média, no período basal ($p < 0,001$). Nenhuma conclusão formal pode ser tirada em relação aos efeitos da bosentana sobre a eficácia dos medicamentos antirretrovirais.

Estudo em crianças com Hipertensão Arterial Pulmonar

Bosentana foi avaliada em um estudo aberto, não controlado em 19 pacientes pediátricos com HAP: 3 a 15 anos de idade. Os pacientes apresentavam hipertensão pulmonar primária (10 pacientes) ou HAP relacionada a doenças cardíacas congênitas (9 pacientes) e apresentavam classe funcional II da OMS ($n = 15$ pacientes, 79%) ou classe III ($n = 4$, 21%) no período basal. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o peso corporal, e receberam doses de bosentana de aproximadamente 2 mg/kg, duas vezes ao dia durante 12 semanas. Metade dos pacientes em cada grupo já tinha sido tratado com epoprostenol intravenoso e a dose de epoprostenol permaneceu constante durante todo o estudo.

A hemodinâmica foi avaliada em 17 pacientes. O aumento médio do índice cardíaco a partir do período basal foi de 0,5 L/min/m², a diminuição média na pressão arterial pulmonar foi de 8 mmHg e a redução da média na resistência vascular pulmonar foi de 389 dyn·seg·cm⁻⁵.

Estas melhorias hemodinâmicas a partir do período basal foram semelhantes, com ou sem administração concomitante de epoprostenol. Mudanças nos parâmetros do teste de exercício na Semana 12 em comparação com o período basal foram altamente variáveis e nenhuma foi significativa.

Uso Concomitante com epoprostenol

O uso combinado de bosentana e epoprostenol foi investigado em dois estudos clínicos BREATHE-2 e BREATHE-3. BREATHE-2 foi um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos de bosentana versus placebo em 33 pacientes com hipertensão arterial pulmonar grave que estavam recebendo terapia concomitante com epoprostenol. BREATHE-3 foi um estudo clínico aberto, não controlado com 10 dos 19 pacientes pediátricos recebendo bosentana e epoprostenol concomitantemente

durante um estudo de 12 semanas. O perfil de segurança da terapia combinada não foi diferente do que o esperado com cada componente e a terapia combinada foi bem tolerada em crianças e adultos. O benefício clínico de terapia combinada não foi mostrado.

Esclerose sistêmica com úlceras digitais

Dois estudos clínicos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo foram realizados em 122 (estudo RAPIDS-1) e 190 pacientes adultos (estudo RAPIDS-2) com esclerose sistêmica e úlceras digitais (ou úlceras digitais em curso ou histórico de úlceras digitais no ano anterior). No estudo AC-052-331(RAPIDS-2) os pacientes tinham de ter, pelo menos, uma úlcera digital de início recente, e entre os dois estudos, 85% dos pacientes tinham úlceras digitais em curso no período basal. Após 4 semanas de 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, as doses de manutenção estudadas em ambos os estudos foram de 125 mg, duas vezes ao dia. A duração do tratamento duplo-cego foi de 16 semanas no estudo RAPIDS-1 e 24 semanas no estudo RAPIDS-2.

Tratamentos de fundo para a esclerose sistêmica e úlceras digitais eram permitidos, caso se mantivessem constantes por, pelo menos, um mês após o início do tratamento e durante o período duplo-cego do estudo.

O número de novas úlceras digitais a partir do período basal até o desfecho do estudo foi o desfecho primário em ambos os estudos. O tratamento com bosentana resultou em números mais baixos de novas úlceras digitais durante o tratamento quando comparado ao placebo. No estudo RAPIDS-1, durante 16 semanas de tratamento duplo-cego, os pacientes no grupo bosentana desenvolveram uma média de 1,4 nova úlcera digital versus 2,7 novas úlceras digitais no grupo placebo ($p = 0,0042$). No estudo RAPIDS-2, durante 24 semanas de tratamento duplo-cego, os números correspondentes foram, respectivamente, 1,9 versus 2,7 novas úlceras digitais ($p = 0,0351$). Em ambos os estudos, a probabilidade de desenvolver novas úlceras digitais foi menor nos pacientes recebendo bosentana durante o estudo, além de ter sido demonstrado que estes pacientes levavam mais tempo para desenvolver uma nova úlcera digital sucessiva em comparação àqueles no grupo placebo. O efeito da bosentana sobre a redução do número de novas úlceras digitais foi mais pronunciado em pacientes com úlceras digitais múltiplas.

Nenhum efeito da bosentana foi notado no tempo de cicatrização de úlceras digitais em qualquer um dos estudos.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos demonstrou um aumento na incidência combinada de adenomas e carcinomas hepatocelulares em camundongos machos, mas não em camundongos fêmeas, a concentrações plasmáticas de cerca de 2-4 vezes àquela alcançada em dose terapêutica em seres humanos. Em ratos, a administração oral de bosentana durante 2 anos produziu um pequeno, mas significante, aumento na incidência combinada de adenomas de células foliculares de tireoide e de carcinoma nos machos, mas não nas fêmeas, em concentrações plasmáticas de cerca de 9 a 14 vezes àquelas encontradas em seres humanos recebendo doses terapêuticas. Bosentana foi negativa em testes de genotoxicidade. Houve evidência de um leve desequilíbrio hormonal tireoidiano induzido pela bosentana em ratos. No entanto, não houve evidência de que bosentana pudesse afetar a função da tireoide (tiroxina, TSH) em seres humanos.

O efeito da bosentana sobre a função mitocondrial é desconhecida.

Bosentana demonstrou ser teratogênica em ratos com exposições plasmáticas superiores a 1,5 vezes daquelas alcançadas em doses terapêuticas em seres humanos. Efeitos teratogênicos, incluindo malformações de cabeça e rosto e dos grandes vasos, foram dose dependentes. As similaridades do padrão

de malformações observadas com outros antagonistas dos receptores da endotelina (ET) e na ET de camundongos *knock-out* indicam um efeito de classe. Precauções apropriadas devem ser tomadas por mulheres em idade fértil (vide “Contraindicações, Advertências e Gravidez e Lactação”).

Nos estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas a concentrações plasmáticas de 21 e 43 vezes, respectivamente, considerado o nível terapêutico esperado em seres humanos, não foram observados efeitos na contagem, motilidade e viabilidade dos espermatozoides, nem no desempenho do acasalamento ou fertilidade. Também não houve nenhum efeito adverso sobre o desenvolvimento do embrião, antes da implantação ou no momento da implantação.

Uma incidência levemente aumentada da atrofia tubular testicular foi observada em ratos que receberam bosentana oralmente a doses tão baixas quanto 125 mg/kg (cerca de 4 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos (MRHD) e a dose mais baixa testada) por dois anos, mas não em doses tão altas quanto 1500 mg/kg/dia (cerca de 50 vezes a MRHD) por seis meses. Em um estudo de toxicidade em ratos jovens, no qual ratos foram tratados a partir do Dia 4 *pós-parto* até a vida adulta, foram observados após o desmame redução nos pesos absolutos testiculares e do epidídimos e redução no número de espermatozoides no epidídimos. O NOAEL foi 21 vezes (no Dia 21 *pós-parto*) e 2,3 vezes (Dia 69 *pós-parto*) a exposição terapêutica humana, respectivamente.

Não foram detectados efeitos no desenvolvimento geral, crescimento, função sensorial e cognitiva e desempenho reprodutivo a uma exposição terapêutica de 7 vezes em crianças com HAP.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Bosentana é um antagonista dos receptores da endotelina com afinidade aos receptores da endotelina A e B (ET_A e ET_B). Bosentana reduz a resistência vascular pulmonar e sistêmica, resultando em aumento do rendimento cardíaco sem aumentar o ritmo cardíaco.

O neuro-hormônio endotelina-1 (ET-1) é um dos mais potentes vasoconstritores conhecidos e pode também promover a fibrose, a proliferação celular, hipertrofia cardíaca e a remodelação e é pró-inflamatório. Estes efeitos são mediados pela ligação da ET-1 aos receptores ET_A e ET_B localizados nas células do endotélio e do músculo liso vascular. As concentrações de ET-1 nos tecidos e plasma são aumentadas em várias doenças do tecido conjuntivo e cardiovasculares, incluindo HAP, esclerodermia, insuficiência cardíaca aguda e crônica, isquemia do miocárdio, hipertensão sistêmica e arteriosclerose, o que sugere que ET-1 desempenha um papel patogênico nestas doenças. Na HAP e insuficiência cardíaca, na ausência de antagonista de receptor de endotelina, concentrações elevadas de ET-1 estão fortemente correlacionadas com a gravidade e o prognóstico destas doenças.

Bosentana compete com a ligação da ET-1 e outros peptídeos ET aos receptores ET_A e ET_B, com uma afinidade ligeiramente mais alta aos receptores ET_A (Ki = 4,1-43 nM) em comparação aos receptores ET_B (Ki = 38-730 nM). Bosentana antagoniza especificamente com os receptores de ET e não se liga a outros receptores.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da bosentana foi documentada principalmente em indivíduos saudáveis.

Dados limitados em pacientes mostram que a exposição à bosentana em pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar é cerca de duas vezes maior em comparação aos indivíduos adultos saudáveis.

Em adultos saudáveis, bosentana apresenta propriedades farmacocinéticas dependentes de dose e tempo.

O *clearance* e o volume de distribuição diminuem com doses intravenosas elevadas e aumentam com o tempo. Após a administração oral do medicamento, a exposição sistêmica é proporcional à dose até 500 mg. Com doses orais mais elevadas, a concentração plasmática máxima (C_{máx}) e a área sob a curva (AUC) aumentam menos do que proporcionalmente à dose.

Absorção

Em voluntários saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de bosentana é cerca de 50% e não é afetada pelos alimentos. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 3 a 5 horas após a administração.

Distribuição

Bosentana é altamente ligante (> 98%) às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. Bosentana não penetra nos eritrócitos.

Após uma dose intravenosa de 250 mg de bosentana, o volume de distribuição (V_d) foi determinado em cerca de 18 litros.

Biotransformação e Eliminação

Após uma administração intravenosa de uma dose única de 250 mg, o *clearance* foi de 8,2 L/h. A meia-vida de eliminação terminal (*t_{1/2}*) foi de 5,4 horas.

Após a administração de doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de bosentana diminuíram gradualmente de 50%-65% daquelas observadas após a administração de uma dose única. Esta diminuição é provavelmente devido à autoindução de enzimas metabolizadas no fígado. O estado de equilíbrio é atingido em 3-5 dias.

Bosentana é eliminada por excreção biliar após ser metabolizada no fígado pelas isoenzimas CYP, CYP2C9 e CYP3A4. É recuperada na urina menos de 3% das doses administradas por via oral.

A bosentana gera três metabólitos e apenas um deles é farmacologicamente ativo. Este metabólito é excretado principalmente inalterado pela bile. Em pacientes adultos, a exposição ao metabólito ativo é maior em comparação aos indivíduos saudáveis. A exposição ao metabólito ativo pode aumentar em pacientes com evidência de colesterol.

Bosentana é um indutor da CYP2C9, CYP3A4, possivelmente, também da CYP2C19 e glicoproteína-P. *In vitro*, a bosentana inibe as bombas eliminadoras de sais biliares em culturas de hepatócitos.

Os dados *in vitro* demonstraram que bosentana não tem efeito inibitório relevante sobre isoenzimas CYP testadas (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Consequentemente, bosentana não deverá aumentar as concentrações plasmáticas de produtos medicamentosos metabolizados por estas isoenzimas.

Farmacocinética em populações especiais

Com base na amplitude investigada de cada variável, não se espera que a farmacocinética da bosentana seja influenciada pelo sexo, peso corporal, raça ou idade na população adulta em qualquer medida.

Crianças

A farmacocinética de doses orais únicas e múltiplas foi estudada em pacientes pediátricos com hipertensão arterial pulmonar com uma dose baseada no peso corporal. A exposição à bosentana diminuiu ao longo do tempo de maneira consistente com as propriedades conhecidas de autoindução da bosentana. Os valores médios da AUC (CV%) de bosentana em pacientes pediátricos tratados com 31,25; 62,50 ou 125 mg, duas vezes ao dia, foram 3.496 (49); 5.428 (79) e 6.124 (27) ng·h/mL, respectivamente, e foram mais baixos aos valores observados em pacientes adultos com HAP recebendo 125 mg duas vezes ao dia: 8.149 (47) ng·h/mL.

A exposição sistêmica em pacientes pediátricos com pesos de 10-20 kg, 20-40 kg e mais de 40 kg foi em estado de equilíbrio: 43%, 67% e 75% da exposição sistêmica em adultos, respectivamente.

As consequências destes achados em relação à hepatotoxicidade são desconhecidas. O gênero e/ou uso concomitante de epoprostenol intravenoso não tiveram efeito significativo sobre a farmacocinética de bosentana.

Insuficiência hepática

Não foram observadas alterações relevantes na farmacocinética em pacientes com função hepática levemente comprometida (Child-Pugh classe A). A AUC de bosentana no estado de equilíbrio foi 9% mais alta e a AUC do metabólito ativo, Ro 48-5033, foi 33% mais alta em pacientes com comprometimento hepático leve em comparação com indivíduos saudáveis. Em pacientes com função hepática moderadamente comprometida (Child-Pugh B) e hipertensão arterial pulmonar associada à hipertensão portal, a AUC de bosentana em estado de equilíbrio foi 4,7 vezes mais alta e a AUC do metabólito ativo, Ro 48-5033, foi 12,4 vezes mais alta em comparação aos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e função hepática normal. A farmacocinética da bosentana não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático de Child-Pugh classe C. Bosentana deve, de modo geral, ser evitado em pacientes com comprometimento de moderado a grave, ou seja, Child-Pugh Classe B ou C.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 15-30 mL/min), as concentrações plasmáticas de bosentana diminuíram em aproximadamente 10%. As concentrações plasmáticas dos metabólitos de bosentana aumentaram cerca de 2 vezes nestes pacientes em comparação aos indivíduos com função renal normal. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento renal. Não há experiência clínica específica em pacientes sendo submetidos à diálise. Com base nas propriedades físico-químicas e do alto nível de ligação proteica, não se espera que a bosentana seja removida da circulação de forma significativa por meio de diálise (vide “Posologia”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A bosentana é contraindicada nos casos de:

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula;
- Uso concomitante de ciclosporina A;
- Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento;

- Mulheres em idade fértil e que não estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis (o uso de contraceptivos hormonais exclusivamente para a contraceção não é eficaz no tratamento com bosentana);

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Bosentana não mostrou ter um efeito benéfico no processo de cicatrização das úlceras digitais existentes.

Função hepática

Aumentos nas transaminases hepáticas, ou seja, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (AST e ALT), associados à bosentana, são dose dependente. Alterações nas enzimas hepáticas ocorrem normalmente dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, mas também podem ocorrer em um período tardio do tratamento (vide “Reações Adversas”). O risco de disfunção hepática pode também ser aumentado quando os medicamentos que são inibidores da bomba eliminadora de sais biliares, por exemplo, rifampicina, glibenclamida e ciclosporina A (vide “Contraindicações e Interações Medicamentosas”) são coadministrados à bosentana, porém os dados disponíveis são limitados.

Os níveis de aminotransferase hepática devem ser medidos antes do início do tratamento e subsequentemente em intervalos mensais durante o tratamento com bosentana.

Recomendações em caso de aumento dos níveis de ALT/AST

Níveis de ALT/AST	Tratamento e recomendações de monitoramento
> 3 e ≤ 5 x LSN	Confirmar por outro teste de função hepática. Se confirmado, uma decisão deve ser feita, caso a caso, se deve continuar administração com bosentana, possivelmente a uma dose reduzida ou interromper a bosentana (vide “Posologia”). Continuar monitorando os níveis de aminotransferase, pelo menos, a cada 2 semanas. Se os níveis de aminotransferase voltarem aos valores antes do tratamento, considere continuar ou reintroduzir a bosentana, de acordo com as condições descritas abaixo.
> 5 e ≤ 8 x LSN	Confirmar por outro teste de função hepática. Caso confirmado, interromper o tratamento e monitorar os níveis de aminotransferase, pelo menos, a cada 2 semanas. Se os níveis de aminotransferase voltarem aos valores antes do tratamento, considere a reintrodução de bosentana de acordo com as condições descritas abaixo.
> 8 x LSN	O tratamento deve ser interrompido e a reintrodução da bosentana não deve ser considerada.

LSN = limite superior do normal

Caso haja sintomas clínicos associados à lesão hepática, tais como: náuseas, vômitos, febre, dor abdominal, icterícia, letargia incomum ou fadiga, sintomas parecidos com a gripe (artralgia, mialgia e febre), **o tratamento precisa ser interrompido e a reintrodução da bosentana não deve ser considerada**.

Reintrodução do tratamento

A reintrodução do tratamento com bosentana só deve ser considerada se os potenciais benefícios do tratamento com bosentana superarem os riscos potenciais e, quando os níveis de aminotransferase hepática estiverem dentro dos valores obtidos antes do tratamento. Recomenda-se consultar um hepatologista. A reintrodução deve seguir as orientações da Seção Posologia. **Os níveis de aminotransferases precisam, então, ser avaliados novamente dentro de 3 dias após a reintrodução, e frequentemente, daí em diante, de acordo com parecer médico antes de voltar ao monitoramento regular.**

Concentração de hemoglobina

O tratamento com bosentana foi associado com uma redução dependente da dose na concentração de hemoglobina (vide “Reações Adversas”). Em estudos controlados por placebo, a redução da concentração de hemoglobina relacionada com bosentana não foi progressiva e estabilizou-se após as primeiras 4-12 semanas de tratamento. Recomenda-se que as concentrações de hemoglobina sejam verificadas após 1 e 3 meses, e depois a cada três meses.

Em casos de redução clinicamente relevante na concentração de hemoglobina, uma análise e investigação adicionais devem ser realizadas para determinar a causa e a necessidade de tratamento específico.

Uso em mulheres em idade fértil

O tratamento com bosentana não pode ser iniciado em mulheres em idade fértil, a menos que elas estejam usando métodos contraceptivos confiáveis (vide “Interações Medicamentosas”) e o resultado do teste de gravidez realizado antes do início do tratamento seja negativo (vide “Gravidez e Lactação”).

Antes de iniciar o tratamento com bosentana em mulheres em idade fértil, é necessário verificar que não há gravidez; fornecer instrução adequada sobre os métodos confiáveis de contracepção e iniciar a administração da contracepção confiável. Pacientes e prescritores devem estar cientes de que, devido à interação farmacocinética, bosentana pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (vide “Interações Medicamentosas”). Portanto, as mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal (incluindo, via oral, injetável, transdérmica e implantes) como único método de contracepção, mas devem usar um método adicional ou alternativo confiável de contracepção. Se houver qualquer dúvida quanto à melhor escolha de contracepção, a paciente deve ser aconselhada, e recomenda-se uma consulta ao ginecologista.

Devido à possível falha da contracepção hormonal durante o tratamento com bosentana, e tendo em vista o risco de que a hipertensão arterial pulmonar pode seriamente se agravar com a gravidez, recomenda-se fazer testes de gravidez mensais durante o tratamento com bosentana para permitir a detecção inicial da gravidez.

A categoria de risco medicamentoso a gestantes: categoria X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento

Doença pulmonar veno-oclusiva

Caso sinais de edema pulmonar ocorram quando bosentana for administrado em pacientes com HAP, a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva associada deve ser considerada.

Retenção de líquidos

O edema periférico é uma consequência clínica conhecida da HAP e do agravamento da HAP e é também um efeito conhecido de outros antagonistas do receptor da endotelina. Em 20 estudos clínicos controlados

por placebo em indicações incluindo PAH e UD, edema ou retenção de líquidos foi relatada em 13,2% dos pacientes tratados com bosentana e 10,9% dos pacientes tratados com placebo.

Além disso, houve vários relatos pós-comercialização de retenção de líquidos em pacientes com hipertensão pulmonar que ocorreram dentro de semanas após o início da bosentana. Os pacientes necessitaram de intervenção com um diurético, controle de líquidos ou hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada.

Se uma retenção de líquidos clinicamente significativa se desenvolver, com ou sem aumento de peso associado, uma avaliação adicional deve ser realizada para determinar a causa, tal como bosentana ou insuficiência cardíaca subjacente, e eventual necessidade de tratamento ou interrupção da terapia com bosentana.

Hipertensão Arterial Pulmonar associada com a infecção pelo HIV

Existe uma experiência limitada de estudos clínicos envolvendo o uso de bosentana em pacientes com HAP associada com infecção por HIV e tratados com medicamentos antirretrovirais (vide “Resultados de Eficácia”). Um estudo de interação entre bosentana e lopinavir + ritonavir (Kaletra™) em indivíduos saudáveis mostrou aumento das concentrações plasmáticas de bosentana, com um nível máximo durante os primeiros 4 dias de tratamento (vide “Interações Medicamentosas”). Ao iniciar o tratamento com bosentana nos pacientes que necessitam de administração com inibidores de protease reforçados com ritonavir, a tolerabilidade do paciente à bosentana deve ser monitorada rigorosamente, com atenção especial no começo da fase inicial com o risco de hipotensão e aos testes de função hepática. Um risco elevado e de longo prazo de toxicidade hepática e eventos adversos hematológicos não podem ser excluídos quando bosentana é usada em combinação com produtos medicamentosos antirretrovirais. Devido ao potencial para interações relacionadas ao efeito indutor da bosentana nas enzimas do citocromo P450 (CYP) (vide “Interações Medicamentosas”), o que poderia afetar a eficácia da terapia antirretroviral, esses pacientes também devem ser cuidadosamente monitorados quanto suas infecções por HIV.

Uso concomitante com outros medicamentos

Glibenclamida: bosentana não deve ser administrada concomitantemente com a glibenclamida, devido ao risco elevado de aumento das aminotransferases hepáticas (vide “Interações Medicamentosas”). Um medicamento antidiabético alternativo deve ser administrado a pacientes nos quais um tratamento antidiabético é indicado.

Fluconazol: não é recomendada a administração concomitante de bosentana com fluconazol (vide “Interações Medicamentosas”). Embora não estudada, esta combinação pode levar a grandes aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana.

Rifampicina: a administração concomitante de bosentana e rifampicina não é recomendada (vide “Interações Medicamentosas”). A administração concomitante de um inibidor da CYP3A4 e um inibidor da CYP2C9 com bosentana deve ser evitada (vide “Interações Medicamentosas”).

Dosagem no comprometimento hepático

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático leve (ou seja, a Child-Pugh Classe A) (vide “Farmacocinética”).

De modo geral, a bosentana deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (vide “Advertências e Precauções”). O início do tratamento com bosentana geralmente deve ser evitado em pacientes com aminotransferases ($>3 \times \text{LSN}$), porque a interpretação dos resultados do teste de função hepática nesses pacientes pode ser mais difícil.

Dosagem no comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento renal (vide “Farmacocinética”).

Dosagem em pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com mais de 65 anos de idade.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças menores de 3 anos.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (teratogenicidade, embriotoxicidade, vide “Dados de segurança pré-clínica”).

Não há dados confiáveis sobre o uso de bosentana em mulheres grávidas. O risco potencial em humanos ainda é desconhecido.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento (vide “Contraindicações”).

Uso em mulheres em idade fértil

Antes de iniciar o tratamento com bosentana em mulheres em idade fértil, é necessário verificar que não há gravidez; fornecer instrução adequada sobre os métodos confiáveis de contracepção e iniciar a administração da contracepção confiável. Pacientes e prescritores devem estar cientes de que, devido à interação farmacocinética, bosentana pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (vide “Interações Medicamentosas”). Portanto, as mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal (incluindo, via oral, injetável, transdérmica e implantes) como único método de contracepção, mas devem usar um método adicional ou alternativo confiável de contracepção. Se houver qualquer dúvida quanto à melhor escolha de contracepção, a paciente deve ser aconselhada, recomenda-se uma consulta ao ginecologista. Devido à possível falha da contracepção hormonal durante o tratamento com bosentana, e tendo em vista o risco que a HAP se deteriora gravemente com a gravidez, recomenda-se fazer testes de gravidez mensais durante o tratamento com bosentana para permitir a detecção inicial da gravidez.

Uso durante a lactação

Não se sabe se bosentana é excretada no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com bosentana.

Fertilidade

Não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem efeitos prejudiciais sobre a espermatogênese nos homens devido ao uso de bosentana. Em crianças do sexo masculino, um impacto de longo prazo sobre a fertilidade após o tratamento com bosentana não pode ser excluído.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS

Os efeitos de bosentana sobre a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas não foram estudados. Bosentana pode causar tontura, o que poderia afetar a capacidade de dirigir ou usar máquinas.

UTILIZAÇÃO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO: vide “Posologia”

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Bosentana é metabolizada pelas isoenzimas CYP, CYP2C9 e CYP3A4. A inibição da CYP3A4 aumenta a concentração plasmática de bosentana (ver cetoconazol abaixo). A influência dos inibidores da CYP2C9 sobre a concentração de bosentana não foi estudada. A combinação deve ser usada com cautela. A administração concomitante com fluconazol, que inibe principalmente a CYP2C9, mas em alguma magnitude também inibe a CYP3A4, pode levar a grandes aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana. A combinação não é recomendada (vide “Advertências”). Pela mesma razão, não se recomenda a administração concomitante com ambos potentes inibidores da CYP3A4 (tais como cetaconazol, itraconazol ou ritonavir) e da CYP2C9 (tais como voriconazol) com bosentana.

Bosentana é um induzor da CYP3A4 e da CYP2C9. Os dados *in vitro* sugerem também uma indução da CYP2C19. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas isoenzimas podem diminuir quando bosentana for administrada concomitantemente. Deve ser considerada a possibilidade de uma alteração na eficácia das substâncias metabolizadas por estas isoenzimas. Pode ser necessário o ajuste da dose destes medicamentos após o início do tratamento com bosentana, mudança na dosagem ou descontinuação do tratamento concomitante com bosentana.

Ciclosporina A: A administração concomitante de bosentana e ciclosporina A (um inibidor da calcineurina) é contraindicada (“Contraindicações”). Quando 500 mg de bosentana, duas vezes ao dia, foi concomitantemente administrada com ciclosporina A, as concentrações de vale iniciais de bosentana foram aproximadamente 30 vezes mais altas às concentrações medidas após a administração de bosentana isoladamente. Em estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas de bosentana foram 3 a 4 vezes mais altas em comparação às concentrações com a administração de bosentana isoladamente. O mecanismo desta interação é mais provavelmente a inibição da ingestão da bosentana mediada pelo transporte de proteína nos hepatócitos pela ciclosporina. As concentrações séricas de ciclosporina A (um substrato da CYP3A4) diminuíram cerca de 50%.

Tacrolimus, sirolimus: A administração concomitante de tacrolimus ou sirolimus e bosentana não foi estudada em humanos, mas pode resultar em aumentos das concentrações plasmáticas de bosentana, como na administração concomitante com ciclosporina A. A administração concomitante de Bosentana pode reduzir as concentrações plasmáticas de tacrolimus e sirolimus. Portanto, o uso concomitante de bosentana e tacrolimus ou sirolimus não é recomendado. Pacientes que necessitam da combinação devem ser cuidadosamente monitorados quanto a eventos adversos relacionados à bosentana e quanto a concentrações séricas de tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamida: A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 5 dias reduziu a concentração plasmática de glibenclamida (um substrato da CYP3A4) em 40%, com uma redução potencial significativa do seu efeito hipoglicêmico. As concentrações plasmáticas de bosentana também diminuíram, em até 29%. Além disso, foi observado um aumento na incidência de aminotransferase elevada em pacientes recebendo terapia concomitante. Bosentana e glibenclamida inibem a bomba eliminadora de sais biliares, o que poderia explicar as aminotransferases elevadas. Esta combinação não deve ser utilizada (vide “Advertências”). Não há dados de interações medicamentosas com outras sulfonilureias.

Contraceptivos hormonais: A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, por sete dias com uma dose única de contraceptivo oral contendo 1 mg de noretisterona + 35 mcg de

etinilestradiol diminuiu a AUC da noretisterona e etinilestradiol em 14% e 31%, respectivamente. As diminuições da exposição em pacientes individuais chegaram a 56% e 66%, respectivamente. Portanto, apenas contraceptivos hormonais, incluindo por via oral, injetável, transdérmica ou implantes não são considerados métodos contraceptivos confiáveis (vide “Advertências e Gravidez e Lactação”).

Varfarina: a administração concomitante de 500 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 6 dias em indivíduos saudáveis diminuiu as concentrações plasmáticas de ambos, S-varfarina (um substrato da CYP2C9) e R-varfarina (um substrato da CYP3A4) em 29% e 38%, respectivamente. A experiência clínica com a administração concomitante de bosentana com varfarina em pacientes com HAP não resultou em alterações clinicamente relevantes na Razão Internacional Normalizada (INR) ou na dose de varfarina (período basal versus final dos estudos clínicos). Além disso, a frequência de alterações da dose de varfarina durante os estudos devido às mudanças na INR ou devido a eventos adversos foi semelhante entre os pacientes tratados com bosentana e os tratados com placebo. Não é necessário ajuste da dose de varfarina e agentes anticoagulantes orais semelhantes quando o tratamento com bosentana é iniciado, mas recomenda-se o monitoramento intenso da INR, especialmente durante o início do tratamento com bosentana e o período de aumento da dose de bosentana.

Sinvastatina: A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 5 dias reduziu as concentrações plasmáticas de sinvastatina (um substrato da CYP3A4), e sua forma ativa β -hidroxiácido em 34% e 46%, respectivamente. As concentrações plasmáticas de bosentana não foram afetadas pela administração concomitante de sinvastatina. O monitoramento dos níveis de colesterol e o ajuste de doses subsequente devem ser considerados.

Cetoconazol: A administração concomitante de bosentana 62,5 mg, duas vezes ao dia, durante 6 dias com cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, aumentou as concentrações plasmáticas de bosentana em aproximadamente duas vezes. Nenhum ajuste de dose da bosentana é considerado necessário. Apesar de não ter sido demonstrado em estudos *in vivo*, espera-se um aumento semelhante nas concentrações plasmáticas de bosentana com outros inibidores potentes da CYP3A4 (tais como o itraconazol). Os pacientes que apresentam fraco metabolismo da CYP2C9, na presença de um inibidor CYP3A4, estão em grande risco de ocorrer aumentos das concentrações plasmáticas de bosentana.

Rifampicina: A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante sete dias em indivíduos saudáveis com rifampicina, um potente induzor da CYP2C9 e CYP3A4, diminuiu as concentrações plasmáticas de bosentana em 58%, e esta diminuição chegou a quase 90% em um caso individual. Como resultado, espera-se uma redução significativa no efeito de bosentana, quando administrada concomitantemente com rifampicina. Não existem dados sobre outros indutores da CYP3A4, tal como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e Erva de São João, mas espera-se que a administração concomitante dessas substâncias leve à exposição sistêmica reduzida à bosentana. Uma redução clinicamente significativa de eficácia não pode ser excluída.

Epoprostenol: Os dados limitados obtidos a partir de um estudo (AC-052-356 [BREATHE-3]), no qual dez pacientes pediátricos receberam a combinação de bosentana e epoprostenol, indicaram que, após a administração de doses únicas e múltiplas, os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC de bosentana foram semelhantes aos de pacientes com ou sem infusão contínua de epoprostenol.

Sildenafil: a administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, (estado de equilíbrio) com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (estado de equilíbrio) em indivíduos saudáveis durante 6 dias resultou em uma redução de 63% na AUC da sildenafil e no aumento de 50% na AUC da bosentana. Alterações nas concentrações plasmáticas não foram consideradas clinicamente relevantes e ajustes de dose não são necessários.

Tadalafil: bosentana (125 mg duas vezes ao dia) reduziu a exposição a tadalafil sistêmica (40 mg uma vez ao dia) em 42% e C_{\max} em 27% após administração concomitante de doses múltiplas. A tadalafil não afetou a exposição (AUC e C_{\max}) de bosentana ou dos seus metabólitos.

Digoxina, nimodipina e losartana: A administração concomitante de 500 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 7 dias com digoxina, diminuiu a AUC, C_{\max} e C_{\min} da digoxina em 12%, 9% e 23%, respectivamente. O mecanismo desta interação pode ser a indução da glicoproteína-P. Esta interação dificilmente apresenta relevância clínica.

A administração concomitante de nimodipina ou losartana não tem efeitos significativos sobre os níveis plasmáticos de bosentana.

Lopinavir + ritonavir (e outros inibidores da protease reforçados com ritonavir): A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, e 400 + 100 mg de lopinavir + ritonavir, duas vezes ao dia, durante 9,5 dias em indivíduos saudáveis resultou em concentrações plasmáticas de vale iniciais de bosentana que foram aproximadamente 48 vezes mais altas daquelas medidas após administração de bosentana isoladamente. No dia 9, as concentrações plasmáticas de bosentana eram aproximadamente 5 vezes maiores do que as concentrações com administração de bosentana isoladamente. A inibição, por ritonavir, da ingestão mediada pelo transporte de proteína nos hepatócitos e da CYP3A4, reduzindo assim o *clearance* da bosentana, provavelmente causa esta interação. A tolerabilidade dos pacientes à bosentana deve ser monitorada quando administrada concomitantemente com lopinavir + ritonavir ou com outros inibidores da protease reforçados com ritonavir (vide “Advertências”].

Após a administração concomitante da bosentana por 9,5 dias, as exposições plasmáticas à lopinavir e à ritonavir diminuíram em uma extensão clinicamente não significativa (em cerca de 14% e 17%, respectivamente). É recomendado o monitoramento adequado da terapia para HIV. Efeitos semelhantes poderiam ser esperados com outros inibidores da protease reforçados com ritonavir (vide “Advertências”).

Outros agentes antirretrovirais: nenhuma recomendação específica pode ser feita com relação a outros agentes antirretrovirais disponíveis devido à falta de dados. Devido à acentuada hepatotoxicidade de nevirapina, o que poderia aumentar a toxicidade hepática da bosentana, esta combinação não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Os frascos de bosentana contêm dessecante com carvão e sílica gel, que não devem ser removidos do frasco ou engolidos.

Este medicamento tem validade de 60 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Antes de usar, observe, o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser tomados oralmente de manhã e à noite com ou sem alimentos. Os comprimidos revestidos devem ser engolidos com água.

POSOLOGIA

Hipertensão arterial pulmonar:

Em pacientes adultos, o tratamento com bosentana deve ser iniciado com a dose de 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, e aumentada para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia.

Os pacientes que não estejam respondendo bem à dose de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, podem ter sua capacidade de se exercitar levemente melhorada com o aumento da dose para 250 mg, duas vezes ao dia. Uma avaliação criteriosa do risco/benefício deve ser realizada, levando-se em consideração que a toxicidade hepática é dose-dependente.

Descontinuação do tratamento:

A experiência com a descontinuação abrupta da bosentana é limitada. Não foram observadas evidências de efeito rebote agudo. No entanto, para evitar a possível ocorrência de deterioração clínica prejudicial por causa de um potencial efeito rebote, a redução gradual da dose (através da administração de metade da dose ao longo de 3 a 7 dias) deve ser considerada enquanto uma terapia alternativa é introduzida.

Esclerose sistêmica com doença de úlceras digitais em andamento

O tratamento com bosentana deve ser iniciado com uma dose de 62,5 mg, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, e, em seguida, aumentado para uma dose de manutenção de 125 mg, duas vezes ao dia. A resposta do paciente ao tratamento e a necessidade de continuação na terapia devem ser reavaliadas regularmente. Deve ser feita uma avaliação criteriosa do risco/benefício, levando-se em conta a toxicidade hepática da bosentana.

Não há dados de segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos.

Populações Especiais

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (com mais de 65 anos).

Pacientes com insuficiência renal/diálise

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes submetidos à diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (ou seja, Child-Pugh classe A).

Bosentana, de modo geral, deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (ou seja, Child-Pugh B ou C) (vide “Farmacocinética, Advertências e Contraindicações”).

Crianças

Com base nos dados disponíveis, a dose alvo recomendada de bosentana em pacientes pediátricos é de 2 mg/kg, de manhã e à noite. O seguinte esquema posológico foi usado no estudo AC-052-356 [BREATHE-3]:

Peso corporal (Kg)	Dose basal (4 semanas)	Dose de manutenção
---------------------------	-------------------------------	---------------------------

$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg (1 x dia)	31,25 mg (2 x dia)
$20 < x \leq 40$	31,25 mg (2 x dia)	62,5 mg (2 x dia)
> 40	62,5 mg (2 x dia)	125 mg (2 x dia)

Há experiência clínica limitada com bosentana em pacientes pediátricos com menos de um ano de idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em 20 estudos controlados por placebos realizados em uma variedade de indicações terapêuticas, um total de 2486 pacientes foram tratados com bosentana em doses diárias que variaram de 100 mg a 2000 mg e 1838 pacientes foram tratados com placebo. A duração média do tratamento foi de 45 semanas. As reações adversas ao medicamento mais frequentemente relatadas (ocorrem em pelo menos 1% dos pacientes tratados com bosentana e a uma frequência de pelo menos 0,5% superior ao placebo) são cefaleia (11,5% versus 9,8%), edema/retenção de líquidos (13,2% versus 10,9%), teste de função hepática anormal (10,9% versus 4,6%) e anemia/diminuição da hemoglobina (9,9% versus 4,9%).

O tratamento com bosentana foi associado com elevações da aminotransferase hepática, dependentes da dose, e diminuição na concentração de hemoglobina (vide “Advertências e Precauções”).

Reações adversas/efeitos indesejáveis em 20 estudos controlados por placebo utilizando bosentana são classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$). Os relatos de experiência pós-comercialização estão incluídos em *italico*, com as categorias de frequência com base nas taxas de relato de eventos adversos com bosentana em 20 estudos controlados por placebo.

As categorias de frequência não consideram outros fatores, incluindo a variação da duração do estudo, condições preexistentes e características basais do paciente. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos efeitos indesejados entre o conjunto de dados geral e as indicações aprovadas.

Classe de Sistema de Órgãos	Taxa (frequência)	Reação Adversa
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Anemia, diminuição da hemoglobina, (vide “Advertências”)
	Desconhecida ¹	Anemia ou diminuição da hemoglobina necessitando de transfusão de eritrócitos
	Incomum	Trombocitopenia
	Incomum	Neutropenia, leucopenia
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e erupção cutânea) ²
	Raro	Anafilaxia e/ou angioedema
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia ³
	Comum	Síncope ⁴
Distúrbios cardíacos	Comum	Palpitações ⁴
Distúrbios vasculares	Comum	Rubor
	Comum	Hipotensão ⁴
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	Comum	Congestão Nasal
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Doença do refluxo gastroesofágico Diarreia
Distúrbios hepatobiliares	Muito comum	Função hepática anormal, (vide “Advertências”)
	Incomum	Elevação das aminotransferases associada com hepatite e/ou ictericia (vide “Advertências”)
	Raro	Cirrose hepática, insuficiência hepática
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Comum	Eritema
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Edema, retenção de líquidos ⁵

¹ A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

² Reações de hipersensibilidade foram relatadas em 9,9% dos pacientes tratados com bosentana e 9,1% dos pacientes com placebo.

³ Cefaleia foi relatada em 11,5% dos pacientes tratados com bosentana e 9,8% dos pacientes tratados com placebo.

⁴ Estes tipos de reação também podem ser relacionados à doença subjacente.

⁵ Edema ou retenção de fluido foi relatado em 13,2% dos pacientes tratados com bosentana e 10,9% dos pacientes tratados com placebo.

Estudo não controlado em pacientes pediátricos com HAP (AC- 052-356 [BREATHE-3]

O perfil de segurança desta população (BREATHE-3: n = 19, 2 mg/kg de bosentana duas vezes ao dia, de duração 12 semanas de tratamento) foi semelhante ao observado em estudo pivotal em pacientes adultos com HAP. Em BREATHE-3, os eventos adversos mais frequentes foram rubor (21%), dor de cabeça e testes de função hepática anormais (16% cada).

Alterações nos testes hepáticos

Nos estudos clínicos, elevações dose-dependentes em transaminases hepáticas geralmente, ocorreram dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, em geral, graduais e, sobretudo, assintomáticas.

O mecanismo deste evento adverso não é claro. Estas elevações nos níveis de aminotransferases podem reverter espontaneamente durante o tratamento com a dose de manutenção de bosentana ou após a redução da dose, mas pode ser necessária a interrupção ou suspensão do tratamento (vide “Advertências”).

Nos 20 estudos integrados controlados por placebo foram observados aumentos das aminotransferases hepáticas ≥ 3 vezes o LSN em 11,2% dos pacientes tratados com bosentana em comparação com 2,4% dos pacientes tratados com placebo. Elevações $\geq 8 \times$ LSN foram observadas em 3,6% dos pacientes tratados com bosentana e 0,4% dos pacientes tratados com placebo. Os aumentos das transaminases foram associados com bilirrubina elevada ($\geq 2 \times$ LSN), sem evidências de obstrução biliar em 0,2% (5 pacientes) tratados com bosentana e 0,3% (6 pacientes) tratados com placebo.

Hemoglobina

Em 20 estudos integrados controlados por placebo em pacientes adultos, uma queda na concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL a partir do período basal foi relatada em 8,0% dos pacientes tratados com bosentana e 3,9% dos pacientes tratados com placebo (vide “Advertências”).

Experiência pós-comercialização

No período pós-comercialização, casos raros de cirrose hepática inexplicável foram relatados após a terapia prolongada com bosentana em pacientes com múltiplas comorbidades e terapias medicamentosas. Houve também relatos raros de insuficiência hepática.

10. SUPERDOSE

Bosentana foi administrada como uma dose única de até 2400 mg, em indivíduos saudáveis, ou até 2000 mg/dia durante 2 meses em pacientes com alguma doença, que não seja hipertensão pulmonar. O evento adverso mais comum foi cefaleia de intensidade leve a moderada.

A sobredosagem maciça pode resultar em hipotensão pronunciada, necessitando de um suporte cardiovascular ativo. No período de pós-comercialização, houve relato de um caso de sobredosagem de 10000 mg de bosentana ingerida por um paciente do sexo masculino adolescente. Ele desenvolveu sintomas de náuseas, vômitos, hipotensão, tonturas, sudorese e visão turva. Recuperou-se completamente dentro de 24 horas, com suporte para pressão arterial. Observação: bosentana não é removida por diálise.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3430

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP N° 57310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon Inc, Ontario - Canadá

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Ou

Fabricado por:

Patheon Inc, Ontario - Canadá

Importado e embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC 0800 7011 851

www.janssen.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VPS02

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/08/2019



											
Dados da submissão eletrônica				Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
bosentana (bosentana monoidratada)	22/05/2019	0453449/19-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/03/2019	0231161/19-0	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	06/05/2019	Inclusão Inicial	VP01/VPS 01	62,5 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60 125 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60	
bosentana (bosentana monoidratada)	29/08/2019	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/08/2019	2069641/19-8	GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	29/08/2019	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP02/VPS 02	62,5 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60 125 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60	

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ZYTIGA

Nome da Empresa Detentora do Registro	JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA LTDA	CNPJ	51.780.468/0001-87	Autorização	1.01.236-1
Processo	25351.322511/2011-96	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	07/11/2011
Nome Comercial	ZYTIGA	Registro	112363401	Vencimento do Registro	11/2026
Princípio Ativo	acetato de abiraterona			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	OUTROS ANTINEOPLASICOS			ATC	OUTROS ANTINEOPLASICOS
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120 ATIVA	1123634010019	COMPRIMIDO SIMPLES	07/11/2011	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PULMOZYME

Nome da Empresa Detentora do Registro	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	CNPJ	33.009.945/0001-23	Autorização	1.00.100-4
Processo	25000.013249/9389	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	25/08/1995
Nome Comercial	PULMOZYME	Registro	101000532	Vencimento do Registro	08/2025
Princípio Ativo	ALFADORNASE			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO RESPIRATORIO			ATC	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO RESPIRATORIO
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1 MG/ML SOL P/ INALACAO CX 6 AMP PLAS X 2,5 ML ATIVA	1010005320014	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/08/1995	36 meses
2	1 MG/ML SOL P/ INALACAO CX 30 AMP PLAS X 2,5 ML CANCELADA OU CADUCA	1010005320022	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	25/08/1995	18 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ELIQUIS

Nome da Empresa Detentora do Registro	WYETH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA	CNPJ	61.072.393/0001-33	Autorização	1.02.110-1
Processo	25351.421699/2019-15	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	09/09/2019
Nome Comercial	ELIQUIS	Registro	121100464	Vencimento do Registro	07/2026
Princípio Ativo	apixabana			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTITROMBOTICO			ATC	ANTITROMBOTICO
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1211004640016	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses
2	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1211004640024	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses
3	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1211004640032	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses
4	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100 ATIVA	1211004640040	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses
5	5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1211004640059	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses
6	5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1211004640067	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses
7	5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100 ATIVA	1211004640075	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses
8	5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200 ATIVA	1211004640083	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/09/2019	36 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BOSENTANA

Nome da Empresa Detentora do Registro	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	51.780.468/0001-87	Autorização	1.01.236-1
Processo	25351.150211/2019-51	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	06/05/2019
Nome Comercial	BOSENTANA	Registro	112363430	Vencimento do Registro	03/2027
Princípio Ativo	Bosentana monoidratada			Medicamento de referência	Tracleer
Classe Terapêutica	ANTÍ-HIPERTENSIVOS			ATC	ANTI-HIPERTENSIVOS
Parecer Público	-	Bula Paciente	 PDF	Bula Profissional	 PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	62,5 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1123634300017	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/05/2019	60 meses
2	125 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1123634300025	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/05/2019	60 meses

1.2110.0404.007-8 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
 1.2110.0404.008-6 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
 1.2110.0404.009-4 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2
 1.2110.0404.010-8 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.2110.0404.011-6 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
 1.2110.0404.012-4 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
 AZITROMICINA DI-HIDRATADA
 ZITROMAX 25351.099763/2017-24 10/2022
 10218 MEDICAMENTO NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE 1016272/15-1
 1.2110.0359.005-8 36 Meses
 500 MG PO LIOF SOL INJ INFUS IV CT FA VD TRANS
 1.2110.0359.006-6 36 Meses
 500 MG PO LIOF SOL INJ INFUS IV CT 10 FA VD TRANS
 voriconazol 25351.414128/2016-73 03/2022
 10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0650634/17-8
 (10227 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA - 0091075/15-9 -
 25351.099751/2017-54)
 1.2110.0347.001-1 24 Meses
 200 MG PO LIOF SOL INJ INFUS IV CT 10 FA VD TRANS
 1.2110.0347.002-8 24 Meses
 200 MG PO LIOF SOL INJ INFUS IV CT 14 FA VD TRANS
 1.2110.0347.003-6 24 Meses
 200 MG PO LIOF SOL INJ INFUS IV CT 1 FA VD TRANS
 1.2110.0347.004-4 24 Meses
 200 MG PO LIOF SOL INJ INFUS IV CT 28 FA VD TRANS
 1.2110.0347.005-2 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2
 1.2110.0347.006-0 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.2110.0347.007-9 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
 1.2110.0347.008-7 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
 1.2110.0347.009-5 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2
 1.2110.0347.010-9 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.2110.0347.011-7 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
 1.2110.0347.012-5 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO - UF

NOME DO INSUMO NUMERO DO PROCESSO

ROTA

VENCIMENTO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE

ASSUNTO DESCRIÇÃO

SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA 1.01284-7

METOTREXATO 25351.241184/2013-94

001

12/2022 15.1284.0007.002-4 48 Meses

10921 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS - OUTRAS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.162, DE 2 DE MAIO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Indeferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

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

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO

ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE

NUMERO DE REGISTRO VALIDADE

APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A 60659463002992

embonato de triptorrelina

NEO DECAPEPTYL 25001.003525/85 03/2020

10218 MEDICAMENTO NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE 0812514/15-7

1.0573.0120.004-7 24 Meses

3,75 MG PÓ LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 2 ML

1.0573.0120.005-9 24 Meses

3,75 MG PO LIOF SUS INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 2 ML + SER VD

1.0573.0120.006-7 24 Meses

11,25 MG PÓ LIOF SUS INJ LIB PROL CT FA VD TRANS + SOL DIL X 2 ML

NEO DECAPEPTYL LP

RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME 53056057000179

BETAÍNA 25351.856781/2018-78

1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 1210195/18-8

1 G/G PO OR CT FR PLAS OPC X 180 G + 3 COL

SANTISA LABORATÓRIO FARMACÊUTICO S/A 04099395000182

Butilbrometo de escopolamina 25351.245218/2011-55

155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 341407/11-8

20 MG/ML SOL INJ IV/ IM/ SC CT 5 AMP VD AMB X 1 ML

20 MG/ML SOL INJ IV/ IM/ SC CX 100 AMP VD AMB X 1 ML

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.163, DE 2 DE MAIO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO

ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE

NUMERO DE REGISTRO VALIDADE

APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A 60659463002992

PREGABALINA 25351.694022/2018-13 11/2023

1959 GENÉRICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA) 0967542/18-6

1.0573.0716.003-2 24 Meses

75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15

1.0573.0716.004-0 24 Meses

75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20

1.0573.0716.005-9 24 Meses

75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.0573.0716.006-7 24 Meses

75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 500

FARMOQUÍMICA S/A 33349473000158

POLYPODIUM LEUCOTOMOS

HELIORAL 25351.083730/2019-05 07/2021

11202 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0126648/19-9

1.0390.0202.001-8 24 Meses

250 MG CAP DURA CT FR PLAS PET TRANS X 10

1.0390.0202.002-6 24 Meses

250 MG CAP DURA CT FR PLAS PET TRANS X 30

1.0390.0202.003-4 24 Meses

250 MG CAP DURA CT FR PLAS PET TRANS X 60

1.0390.0202.004-2 24 Meses

250 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 10

1.0390.0202.005-0 24 Meses

250 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 15

1.0390.0202.006-9 24 Meses

250 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 30

1.0390.0202.007-7 24 Meses

250 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 60

1.0390.0202.008-5 24 Meses

250 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 90

1.0390.0202.009-3 24 Meses

250 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 120

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA 51780468000187

Bosentana monoidratada

BOSENTANA 25351.150211/2019-51 03/2022

11198 GENÉRICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0231164/19-0

1.1236.3430.001-7 60 Meses

62,5 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60

1.1236.3430.002-5 60 Meses

125 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60

MIGLUSTATE

ZAVESCA 25351.150227/2019-64 01/2022

11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0231193/19-3

1.1236.3431.001-2 36 Meses

100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PVC X 90

NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA S/A 72593791000111

PREDSIGMA 25351.124626/2019-70 03/2021

11203 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0189036/19-1

1.2675.0348.001-1 24 Meses

3 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 60 ML + SER DOS

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

1.2675.0348.002-8 24 Meses

3 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 120 ML + SER DOS

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

1.2675.0348.003-6 24 Meses

3 MG/ML SOL OR CT 50 FR PLAS AMB X 60 ML + 50 SER DOS

FOSFATO SÓDICO



**GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS
E PRODUTOS BIOLÓGICOS**

RESOLUÇÃO-RE Nº 303, DE 1º DE FEVEREIRO DE 2018

O Gerente-Geral Substituto de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria Nº 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir as petições de registro de medicamento novo conforme relação anexa;

Art. 2º Mais informações devem ser consultadas no site da Anvisa - www.anvisa.gov.br;

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

VARLEY DIAS SOUSA

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ	
PRINCÍPIO ATIVO	
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO	
VENCIMENTO DO REGISTRO	
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE	
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE	
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO	
COMPLEMENTO DE NOME	
TAKEDA PHARMA LTDA. 60.397.775/0001-74	
CITRATO DE IXAZOMIBE	
NINLARO 25351.038663/2016-13 02/2023	
MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO ELETRÔNICO DE	
MEDICAMENTO NOVO 1667345/16-3	
1.0639.0278.001-1 36 MESES	
3 MG CAP DURA CT BL AL AL X 1	
1.0639.0278.002-1 36 MESES	
3 MG CAP DURA CT BL AL AL X 3	
1.0639.0278.003-8 36 MESES	
4 MG CAP DURA CT BL AL AL X 1	
1.0639.0278.004-6 36 MESES	
4 MG CAP DURA CT BL AL AL X 3	
1.0639.0278.005-4 36 MESES	
2.3 MG CAP DURA CT BL AL AL X 1	
1.0639.0278.006-2 36 MESES	
2.3 MG CAP DURA CT BL AL AL X 3	
LABORATÓRIOS PFIZER LTDA 46.070.868/0036-99	
PALBOCICLIBE	
IBRANCE 25351.324949/2016-19 02/2023	
MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO ELETRÔNICO DE	
MEDICAMENTO NOVO 2241664/16-3	
1.0216.0257.001-6 24 MESES	
125 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 21	
1.0216.0257.002-4 24 MESES	
100 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 21	
1.0216.0257.003-2 24 MESES	
75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 21	

RESOLUÇÃO-RE Nº 304, DE 1º DE FEVEREIRO DE 2018

O Gerente-Geral Substituto de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria Nº 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e radiofármacos, sob o nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do Art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

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

VARLEY DIAS SOUSA

ANEXO

RAZÃO SOCIAL ASSUNTO DA PETIÇÃO	
NÚMERO DO PROCESSO EXPEDIENTE DA DESISTÊNCIA A PEDIDO EXPEDIENTE DA PETIÇÃO DESISTIDA	
FARMOQUÍMICA S/A 1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	
2535109912200411 2253173/17-4 2262814/16-2	
PRATI DONADUZZI & CIA LTDA 10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	
25351209952200712 2254207/17-8 1919917/17-1	
GERMED FARMACEUTICA LTDA 10488 - GENÉRICO - Registro de Medicamento - CLONE	
25351220844201691 2279372/17-1 2095688/16-6	
GERMED FARMACEUTICA LTDA 10833 - GENÉRICO - Cancelamento de registro para adequação à RDC 31/2014	
25351800215201030 2279536/17-7 2127323/16-5	
HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÉUTICA AS 10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	
25351522090201792 2279184/17-1 1953760/17-3	
TORRENT DO BRASIL LTDA 10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	
25351230018201731 2274532/17-7 0729971/17-1	

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A 10550 - SIMILAR - Aditamento: adequação à medicamento clone	25351738053201310 2284918/17-1 0714905/14-1	1.3517.0024.020-8 24 Meses
SCHERING DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA 10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	25351565245201210 2289313/17-0 0809555/12-8	80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 60 + 60
GERMED FARMACEUTICA LTDA 10490 - SIMILAR - Registro de Produto - CLONE	25351027003201422 2294003/17-1 0037851/14-8	1.3517.0024.021-6 24 Meses
COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25351510750201610 2298590/17-5 1381213/17-1	80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10 + 10
		1.3517.0024.022-4 24 Meses

RESOLUÇÃO-RE Nº 305, DE 1º DE FEVEREIRO DE 2018

O Gerente-Geral Substituto de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria Nº 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e radiofármacos, sob o nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do Art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

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

VARLEY DIAS SOUSA

ANEXO

RAZÃO SOCIAL CÓDIGO E ASSUNTO DA PETIÇÃO	
NÚMERO DO PROCESSO EXPEDIENTE DA DESISTÊNCIA A PEDIDO EXPEDIENTE DA PETIÇÃO DESISTIDA	
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A 150 - SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	25351.037881/2016-18 0004420/18-2 1666142/16-7
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A 155 - GENÉRICO - Registro de Medicamento	25351.403514/2016-01 0003957/18-8 2362016/16-3
VITAMEDIC INDÚSTRIA FARMACEUTICA LTDA 155 - GENÉRICO - Registro de Medicamento	25351.417413/2012-97 0031566/18-4 0596792/12-9
VITAMEDIC INDÚSTRIA FARMACEUTICA LTDA 155 - GENÉRICO - Registro de Medicamento	25351.417428/2012-44 0031126/18-0 0596798/12-8
VITAMEDIC INDÚSTRIA FARMACEUTICA LTDA 155 - GENÉRICO - Registro de Medicamento	25351.680435/2012-83 0030924/18-9 0974692/12-7
UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A 150 - SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	25351.714423/2012-55 2129205/17-0 1021568/12-9
BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA 150 - SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	25351.014623/2015-90 0036760/18-5 0022718/15-8

RESOLUÇÃO-RE Nº 306, DE 1º DE FEVEREIRO DE 2018

O Gerente-Geral Substituto de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria Nº 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;

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

VARLEY DIAS SOUSA

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ	
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO	
VENCIMENTO DO REGISTRO	
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE	
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE	
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO	
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)	
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO	
Althaia S.A Indústria Farmacêutica 48344725000719	
VALSARTANA + HIDROCLOROTIAZIDA + BESILATO DE ANLODIPINO 25351.385797/2013-92 08/2020	1.5584.0553.001-2 24 Meses
1404 GENÉRICO - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO 2072487/16-0	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.3517.0024.017-8 24 Meses	1.5584.0553.002-0 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10 + 10	1.5584.0553.003-9 24 Meses
1.3517.0024.018-6 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15	1.5584.0553.004-7 24 Meses
1.3517.0024.019-4 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 30 + 30	1.5584.0553.005-5 24 Meses
	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90 (EMB FRAC)
	hemitarartato de zolpidem 25351.687571/2017-42 02/2023
	10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2262366/17-3
	BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA 49475833000106 estriol 25351.652603/2017-99 02/2023
	10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2211340/17-1
	(11203 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) - 0590351/17-3 - 25351.195778/2017-65)
	1.0974.0254.001-6 24 Meses
	1 MG/G CREM VAG CT BG AL X 50 G + APLIC
	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A 05161069000110 ezetimiba 25351.642373/2017-50 02/2023
	10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2197122/17-6
	(155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0002666/15-2 - 25351.00100/2015-59)
	1.5584.0553.001-2 24 Meses
	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10
	1.5584.0553.002-0 24 Meses
	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
	1.5584.0553.003-9 24 Meses
	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
	1.5584.0553.004-7 24 Meses
	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
	1.5584.0553.005-5 24 Meses
	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90 (EMB FRAC)
	hemitarartato de zolpidem 25351.687571/2017-42 02/2023
	10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2262366/17-3

(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 088087/07-6 - 25351.068547/2007-38)
1.5584.0554.001-8 24 Meses
10 MG COM REV CT STR AL X 20
1.5584.0554.002-6 24 Meses
10 MG COM REV CT STR AL X 30

CELLERA FARMACÉUTICA S.A. 33173097000274

AZITROMICINA DI-hIDRATADA

azitromicina 25351.573429/2017-19 02/2023

10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2095674/17-6

(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0000319/12-1 - 25351.000295/2012-59)

1.0440.0199.001-1 24 Meses

600 MG PÓ SUS OR CT FR PLAS OPC + FLAC SOL DIL X 9 ML + SER DOS

1.0440.0199.002-8 24 Meses

900 MG PÓ SUS OR CT FR PLAS OPC + FLAC SOL DIL X 12 ML + SER DOS

1.0440.0199.003-6 24 Meses

1500 MG PÓ SUS OR CT FR PLAS OPC + FLAC SOL DIL X 22 ML + SER DOS

1.0440.0199.004-4 24 Meses

1500 MG PÓ SUS OR CT FR PLAS OPC + FR VD AMB SOL DIL X 22ML + SER DOS

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

venlafaxina 25351.573496/2017-33 02/2023

10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2095779/17-3

(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 240034/04-1 - 25351.146867/2004-93)

1.0440.0200.001-3 24 Meses

75 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 14

1.0440.0200.002-1 24 Meses

150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 14

1.0440.0200.003-1 24 Meses

75 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 07

1.0440.0200.004-8 24 Meses

150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 07

1.0440.0200.005-6 24 Meses

75 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 28

1.0440.0200.006-4 24 Meses

150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 28

1.0440.0200.007-2 24 Meses

37,5 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 7

1.0440.0200.008-0 24 Meses

37,5 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 14

1.0440.0200.009-9 24 Meses

37,5 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 28

1.0440.0200.010-2 24 Meses

37,5 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.0440.0200.011-0 24 Meses

37,5 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60

1.0440.0200.012-9 24 Meses

75 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.0440.0200.013-7 24 Meses

75 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60

1.0440.0200.014-5 24 Meses

150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.0440.0200.015-3 24 Meses

150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60

1.0440.0200.016-1 24 Meses

37,5 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10

1.0440.0200.017-1 24 Meses

75 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10

1.0440.0200.018-8 24 Meses

150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 10

AMOXICILINA TRI-hIDRATADA

amoxicilina 25351.575176/2017-18 02/2023

10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2098650/17-5

(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 048536/00-5 - 25351.011018/00-70)

1.0440.0201.001-9 24 Meses

50 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 150 ML + COP

1.0440.0201.002-7 24 Meses

100 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 150 ML + COP

1.0440.0201.003-5 24 Meses

80 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS

AMOXICILINA TRI-hIDRATADA + CLAVULANATO DE

POTÁSSIO

amoxicilina + clavulanato de potássio 25351.575178/2017-15

02/2023

10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2098665/17-3

(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 136167/09-8 - 25351.106647/2009-29)

1.0440.0202.001-4 24 Meses
80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
1.0440.0202.002-2 24 Meses
80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + SER DOS
1.0440.0202.003-0 24 Meses
80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT 2 FR VD AMB X 70 ML + 2 SER DOS
AMOXICILINA TRI-hIDRATADA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO
Amoxicilina + clavulanato de Potássio 25351.575199/2017-22 02/2023
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2098678/17-5
(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 111015/07-2 - 25351.086820/2007-14)
1.0440.0203.001-1 24 Meses
875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 4
1.0440.0203.002-8 24 Meses
875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 6
1.0440.0203.003-6 24 Meses
875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 12
1.0440.0203.004-4 24 Meses
875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14
1.0440.0203.005-2 24 Meses
875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
oxalato de escitalopram 25351.575221/2017-34 02/2023
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2098689/17-1
(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 595678/11-1 - 25351.426086/2011-93)
1.0440.0204.001-5 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.0440.0204.002-3 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.0440.0204.003-1 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.0440.0204.004-1 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.0440.0204.005-8 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
1.0440.0204.006-6 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
1.0440.0204.007-4 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.0440.0204.008-2 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA 0281449700107
SINVASTATINA 25351.143045/2012-95 05/2020
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2449312/16-1
(1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2425489/16-5 - 25351.163804/2002-30)
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2449326/16-1
(1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FARMACO - 2421579/16-7 - 25351.163804/2002-30)
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2449326/16-1
(1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FARMACO - 2421579/16-7 - 25351.163804/2002-30)
1.04381.0169.001-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.04381.0169.002-7 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.04381.0169.003-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.04381.0169.004-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.04381.0169.005-1 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 750
1.04381.0169.006-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.04381.0169.007-4 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.04381.0169.008-2 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 750
1.04381.0069.009-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.04381.0069.010-4 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.04381.0069.012-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.04381.0069.013-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.04381.0069.014-7 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.04381.0069.015-5 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.04381.0069.016-3 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.04381.0069.017-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.04381.0069.018-1 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.04381.0069.019-8 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.04381.0069.020-1 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.04381.0069.021-1 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500
1.04381.0069.022-8 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 10
1.04381.0069.023-6 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 30
1.04381.0069.024-4 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 60
1.04381.0069.025-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 500
1.04381.0069.026-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 750
1.04381.0069.027-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 10
1.04381.0069.028-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 30
1.04381.0069.029-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 60
1.04381.0069.030-9 24 Meses



20 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 500 1.4381.0069.031-7 24 Meses	(10956 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO - 0457012/17-5 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1645668/16-8	10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 1.0235.1139.028-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 750 (EMB HOSP) 1.4381.0069.032-5 24 Meses	(10188 GENÉRICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO - 1014871/13-0 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1645690/16-4	10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 1.0235.1139.029-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 10 1.4381.0069.033-3 24 Meses	(10196 GENÉRICO - ALTERAÇÃO MENOR DE EXCIPIENTE - 1014864/13-7 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1645701/16-3	10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 1.0235.1139.030-5 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 30 1.4381.0069.034-1 24 Meses	(1402 GENERICO - ALTERAÇÃO DA ROTA DE SÍNTSE DO FÁRMACO - 1014828/13-1 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1987151/17-1	10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 1.0235.1139.031-3 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 60 1.4381.0069.035-1 24 Meses	(10953 RDC 73/2016 - GENÉRICO - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO - 1820491/17-1 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1987159/17-7	10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB FRAC) 1.0235.1139.032-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 500 1.4381.0069.036-8 24 Meses	(10950 RDC 73/2016 - GENÉRICO - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO - 1820496/17-1 - 25351.024229/01-07) 1.0235.1145.001-4 24 Meses	10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500 -----
80 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 10 1.4381.0069.037-6 24 Meses	500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 12 1.0235.1145.002-2 24 Meses	EMS SIGMA PHARMA LTDA 00923140000131 EZETIMIBA CORATEZ 25351.339137/2013-73 08/2021
80 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 30 1.4381.0069.038-4 24 Meses	500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 18 1.0235.1145.003-0 24 Meses	10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2242046/16-1
80 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 60 1.4381.0069.039-2 24 Meses	500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 30 (EMB FRAC) 1.0235.1145.004-9 24 Meses	(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2159420/16-1 - 25351.308043/2013-03) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2242057/16-6
80 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 500 1.4381.0069.040-6 24 Meses	500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 42 (EMB FRAC) 1.0235.1145.005-8 24 Meses	(1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2153870/16-1 1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO 2153905/16-7 1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO 2245597/16-3 1.0235.1139.001-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 1.4381.0069.041-4 24 Meses	10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 1.0235.1139.002-1 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 1.3569.0675.002-4 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 28 1.4381.0069.042-2 24 Meses	10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 15 1.0235.1139.003-8 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 1.3569.0675.003-2 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PVDC TRANS X 28 1.4381.0069.043-0 24 Meses	10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 1.0235.1139.004-6 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 1.3569.0675.004-0 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 0,04 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 2,5 ML	10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 1.0235.1139.005-4 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40 1.3569.0675.005-9 24 Meses
CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. 44734671000151	EZETIMIBA + SINVASTATINA EZETIMIBA+SINVASTATINA 25351.644128/2013-12 03/2021 1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 2153870/16-1 1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO 2153905/16-7 1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO 2245597/16-3 1.0235.1139.001-1 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 1.3569.0675.006-7 24 Meses
TRAVOPROSTA AITRAVIC 25351.365452/2017-31 12/2022	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.) 1.3569.0675.007-5 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.) 1.3569.0675.008-4 24 Meses
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2322907/17-1 (11037 RDC 73/2016 - GENÉRICO - SUBSTITUIÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO ESTÉRIL - 1833553/17-5 - 25351.124894/2009-35) 1.0298.0463.002-3 24 Meses 0,04 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 2,5 ML	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.) 1.3569.0675.009-5 24 Meses	-----
EMS S/A 57507378000365 AMOXICILINA TRI-HIDRATADA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTASSIO 25351.024229/01-07 04/2022	10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 1.0235.1139.002-1 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 1.3569.0675.002-4 24 Meses
10188 GENÉRICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO 1014871/13-0 10196 GENÉRICO - ALTERAÇÃO MENOR DE EXCIPIENTE 1014864/13-7 10950 RDC 73/2016 - GENÉRICO - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO 1820496/17-1 10953 RDC 73/2016 - GENÉRICO - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO 1820491/17-1 10956 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO 0457002/17-1 10956 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO 0457012/17-5 1402 GENERICO - ALTERAÇÃO DA ROTA DE SÍNTSE DO FÁRMACO 1014828/13-1 1.0235.0532.001-5 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 12 1.0235.0532.002-3 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 18 1.0235.0532.003-1 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 30 (EMB FRAC) 1.0235.0532.004-1 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 42 (EMB FRAC) EZETIMIBA 25351.308043/2013-03 03/2021 1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 2159428/16-7 1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO 2159420/16-1 1.0235.1132.001-3 24 Meses 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 1.0235.1132.002-1 24 Meses 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 1.0235.1132.003-1 24 Meses 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 1.0235.1132.004-8 24 Meses 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40 1.0235.1132.005-6 24 Meses 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 1.0235.1132.006-4 24 Meses 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.) 1.0235.1132.007-2 24 Meses 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500 AMOXICILINA TRI-HIDRATADA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO POLICLAVUMOXIL 25351.521145/2015-85 04/2021	10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 1.0235.1139.003-8 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.) 1.3569.0675.003-2 24 Meses
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0603443/17-8 (10956 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO - 0457002/17-1 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0658471/17-3	10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 1.0235.1139.004-6 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.) 1.3569.0675.004-0 24 Meses
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0705318/17-5 (10956 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO - 0457012/17-5 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0705327/17-4 (10956 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO - 0457002/17-1 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0705353/17-3 (10188 GENÉRICO - INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO - 1014871/13-0 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0705359/17-2 (10196 GENÉRICO - ALTERAÇÃO MENOR DE EXCIPIENTE - 1014864/13-7 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0709913/17-4 (1402 GENERICO - ALTERAÇÃO DA ROTA DE SÍNTSE DO FARMACO - 1014828/13-1 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1987110/17-4 (10950 RDC 73/2016 - GENÉRICO - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO - 1820496/17-1 - 25351.024229/01-07) 10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 1987136/17-8 (10953 RDC 73/2016 - GENÉRICO - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO - 1820491/17-1 - 25351.024229/01-07) 1.3569.0713.001-1 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 12 1.3569.0713.002-1 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 18 1.3569.0713.003-8 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 30 (EMB FRAC) 1.3569.0713.004-6 24 Meses 500 MG + 125 MG COM REV CT BL AL AL X 42 (EMB FRAC)	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.) 1.3569.0675.005-9 24 Meses	

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
TEICOPLANINA 25351.326927/2005-31 08/2021
10146 GENÉRICO - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL 2144153/16-7
1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 1398789/16-5
1.0043.0938.002-0 24 Meses
200 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT FA VD INC + DIL AMP PLAS X 3 ML
1.0043.0938.004-7 24 Meses
400 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT FA VD INC + DIL AMP PLAS X 3 ML
1.0043.0938.006-3 24 Meses
200 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT 5 FA VD INC + 5 DIL AMP PLAS X 3 ML
1.0043.0938.008-1 24 Meses
400 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT 5 FA VD INC + 5 DIL AMP PLAS X 3 ML
1.0043.0938.010-1 24 Meses
200 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT 10 FA VD INC +10 DIL AMP PLAS X 3 ML
1.0043.0938.012-8 24 Meses
400 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT 10 FA VD INC +10 DIL AMP PLAS X 3 ML
1.0043.0938.013-6 24 Meses
200 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT 20 FA VD INC +20 DIL AMP PLAS X 3 ML
1.0043.0938.014-4 24 Meses
400 MG PO LIOF P/ SOL INJ CT 20 FA VD INC +20 DIL AMP PLAS X 3 ML
VALSARTANA + HIDROCLOROTIAZIDA + BESILATO DE ANLODIPINO
VALSARTANA+HIDROCLOROTIAZIDA+BESILATO DE ANLODIPINO 25351.422979/2013-67 09/2020
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2161496/16-2
(1404 GENERICO - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2072487/16-0 - 25351.385797/2013-92)
1.0043.1161.001-1 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1161.002-1 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 30 + 30
1.0043.1161.003-8 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 90 + 90 (EMB FRAC)
1.0043.1161.004-6 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1161.005-4 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 30 + 30
1.0043.1161.006-2 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1161.007-0 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1161.008-9 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 30+30
1.0043.1161.009-7 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1161.010-0 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1161.011-9 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 30+30
1.0043.1161.012-7 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1161.013-5 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1161.014-3 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 30+30
1.0043.1161.015-1 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1161.016-1 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10 + 10
1.0043.1161.017-8 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1161.018-6 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10 + 10
1.0043.1161.019-4 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1161.020-8 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 10 + 10

1.0043.1161.021-6 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1161.022-4 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10+10
1.0043.1161.023-2 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1161.024-0 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 10+10
1.0043.1161.025-9 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
VALSARTANA + HIDROCLOROTIAZIDA + BESILATO DE ANLODIPINO
VARTAZ TRIPLO 25351.423040/2013-86 09/2020
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2161487/16-3
(1404 GENERICO - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2072487/16-0 - 25351.385797/2013-92)
1.0043.1162.001-7 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1162.002-5 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 30+30
1.0043.1162.003-3 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1162.004-1 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1162.005-1 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 30 + 30
1.0043.1162.006-8 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1162.007-6 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1162.008-4 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 30+30
1.0043.1162.009-2 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1162.010-6 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1162.011-4 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 30+30
1.0043.1162.012-2 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1162.013-0 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 15 + 15
1.0043.1162.014-9 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 30+30
1.0043.1162.015-7 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 90+90 (EMB FRAC)
1.0043.1162.016-5 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10+10
1.0043.1162.017-3 24 Meses
80 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1162.018-1 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10+10
1.0043.1162.019-1 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1162.020-3 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 10+10
1.0043.1162.021-1 24 Meses
160 MG + 12,5 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1162.022-1 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 10+10
1.0043.1162.023-8 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 5 MG COM CT BL AL/AL X 60+60
1.0043.1162.024-6 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 10+10
1.0043.1162.025-4 24 Meses
160 MG + 25 MG COM REV + 10 MG COM CT BL AL/AL X 60+60

GERMED FARMACEUTICA LTDA 45992062000165
EZETIMIBA 25351.331381/2013-19 05/2021
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2230064/16-3
(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2159420/16-1 - 25351.308043/2013-03)
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2230072/16-4
(1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2159428/16-7 - 25351.308043/2013-03)
1.0583.0786.001-6 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10
1.0583.0786.002-4 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
1.0583.0786.003-2 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
1.0583.0786.004-0 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40
1.0583.0786.005-9 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60
1.0583.0786.006-7 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.)
1.0583.0786.007-5 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500
EZETIMIBA
EZET 25351.338587/2013-00 05/2021
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2230079/16-1
(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2159420/16-1 - 25351.308043/2013-03)
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2230092/16-9
(1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2159428/16-7 - 25351.308043/2013-03)
1.0583.0785.001-0 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10
1.0583.0785.002-9 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
1.0583.0785.003-7 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
1.0583.0785.004-5 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40
1.0583.0785.005-3 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60
1.0583.0785.006-1 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.)
1.0583.0785.007-1 24 Meses
10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500
EZETIMIBA + SINVASTATINA
EZETIMIBA+SINVASTATINA 25351.666623/2013-11 09/2021
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2360650/16-9
(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2245597/16-3 - 25351.644128/2013-12)
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2360651/16-7
(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2153905/16-7 - 25351.644128/2013-12)
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2360652/16-5
(1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2153870/16-1 - 25351.644128/2013-12)
1.0583.0814.001-7 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10
1.0583.0814.002-5 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 15
1.0583.0814.003-3 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
1.0583.0814.004-1 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
1.0583.0814.005-1 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60
1.0583.0814.006-8 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100
1.0583.0814.007-6 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB FRAC)
1.0583.0814.008-4 24 Meses
10 MG + 10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500
1.0583.0814.009-2 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10
1.0583.0814.010-6 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 15
1.0583.0814.011-4 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
1.0583.0814.012-2 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
1.0583.0814.013-0 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60
1.0583.0814.014-9 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100
1.0583.0814.015-7 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB FRAC)
1.0583.0814.016-5 24 Meses
10 MG + 20 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500



1.0583.0814.017-3 24 Meses	1.0370.0618.007-2 24 Meses	1.0370.0623.015-0 24 Meses
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.0583.0814.018-1 24 Meses	SINVASTATINA	SINVASTATINA
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 15	1.0370.0623.016-9 24 Meses	1.0370.0623.016-9 24 Meses
1.0583.0814.019-1 24 Meses	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20	SINVASTATINA	SINVASTATINA
1.0583.0814.020-3 24 Meses	1.0370.0618.010-2 24 Meses	1.0370.0623.024-1 24 Meses
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150
1.0583.0814.021-1 24 Meses	1.0370.0618.011-0 24 Meses	SINVASTATINA
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	1.0370.0623.025-8 24 Meses
1.0583.0814.022-1 24 Meses	1.0370.0618.012-9 24 Meses	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	SINVASTATINA
1.0583.0814.023-8 24 Meses	1.0370.0618.013-7 24 Meses	1.0370.0623.026-6 24 Meses
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB FRAC)	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600
1.0583.0814.024-6 24 Meses	1.0370.0618.014-5 24 Meses	SINVASTATINA
10 MG + 40 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	1.0370.0623.027-4 24 Meses
1.0583.0814.025-4 24 Meses	1.0370.0618.015-3 24 Meses	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	SINVASTATINA
1.0583.0814.026-2 24 Meses	1.0370.0618.016-1 24 Meses	1.0370.0623.028-2 24 Meses
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 15	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150
1.0583.0814.027-0 24 Meses	1.0370.0618.024-2 24 Meses	SINVASTATINA
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150	1.0370.0623.029-0 24 Meses
1.0583.0814.028-9 24 Meses	1.0370.0618.025-0 24 Meses	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300	SINVASTATINA
1.0583.0814.029-7 24 Meses	1.0370.0618.026-9 24 Meses	1.0370.0623.030-4 24 Meses
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600
1.0583.0814.030-0 24 Meses	1.0370.0618.027-7 24 Meses	SINVASTATINA
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900	1.0370.0623.031-2 24 Meses
1.0583.0814.031-9 24 Meses	1.0370.0618.028-5 24 Meses	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB FRAC)	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150	SINVASTATINA
1.0583.0814.032-7 24 Meses	1.0370.0618.030-7 24 Meses	1.0370.0623.032-0 24 Meses
10 MG + 80 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150
besilato de levanlodipino 25351.689686/2017-71 02/2023	1.0370.0618.031-5 24 Meses	SINVASTATINA
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 2265026/17-1	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900	1.0370.0623.033-9 24 Meses
(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 2445571/16-7 - 25351.463228/2016-03)	1.0370.0618.032-3 24 Meses	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300
1.0583.0917.001-7 24 Meses	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150	SINVASTATINA
2,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20	1.0370.0618.033-1 24 Meses	1.0370.0623.034-7 24 Meses
1.0583.0917.002-5 24 Meses	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600
2,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30	1.0370.0618.034-1 24 Meses	SINVASTATINA
1.0583.0917.003-3 24 Meses	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600	1.0370.0623.035-5 24 Meses
2,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60	1.0370.0618.035-8 24 Meses	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900
1.0583.0917.004-1 24 Meses	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900	SINVASTATINA
2,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 90	1.0370.0618.036-6 24 Meses	1.0370.0623.036-3 24 Meses
1.0583.0917.005-1 24 Meses	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150
2,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB FRAC)	1.0370.0618.037-4 24 Meses	SINVASTATINA
1.0583.0917.006-8 24 Meses	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300	1.0370.0623.037-1 24 Meses
2,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500	1.0370.0618.038-2 24 Meses	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300
1.0583.0917.007-6 24 Meses	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600	SINVASTATINA
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20	1.0370.0618.039-0 24 Meses	1.0370.0623.038-1 24 Meses
1.0583.0917.008-4 24 Meses	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30	SINVTHAL 25351.569773/2012-69 05/2020	SINVASTATINA
1.0583.0917.009-2 24 Meses	10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0555630/15-9	1.0370.0623.039-8 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60	(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 0001316/14-1 - 25351.785832/2008-16)	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 900
1.0583.0917.010-6 24 Meses	1.0370.0623.001-0 24 Meses	SINVASTATINA
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 90	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 05044984000126
1.0583.0917.011-4 24 Meses	SINVASTATINA	EZETIMIBA
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB FRAC)	1.0370.0623.002-9 24 Meses	DEZEMIM 25351.331423/2013-71 10/2021
1.0583.0917.012-2 24 Meses	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2500369/16-1
5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500	SINVASTATINA	(1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2159428/16-7 - 25351.308043/2013-03)
JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA 51780468000187 acetato de abiraterona	1.0370.0623.003-7 24 Meses	10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2501328/16-9
ZYTIGA 25351.322511/2011-96 11/2021	5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 2159420/16-1 - 25351.308043/2013-03)
11121 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÉUTICA 0918866/17-5	SINVASTATINA	1.0370.0623.004-5 24 Meses
1.1236.3401.001-9 24 Meses	1.0370.0623.005-3 24 Meses	1.0370.0623.005-6 24 Meses
250 MG COM CT FR PLAS OPC X 120	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10	1.0370.0623.006-1 24 Meses
LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA 61282661000141	SINVASTATINA	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10
ACETATO DE MEGESTROL	1.0370.0623.007-1 24 Meses	1.6773.0456.002-4 24 Meses
FEMIGESTROL 25000.002097/97-02 01/2018	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 0157359/12-4	SINVASTATINA	1.6773.0456.003-2 24 Meses
1.0646.0123.001-0 24 Meses	1.0370.0623.008-8 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
160 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	1.6773.0456.004-0 24 Meses
LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A 17159229000176 SINVASTATINA 25351.550801/2012-03 03/2020	SINVASTATINA	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 40
10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0329184/15-7	1.0370.0623.010-1 24 Meses	1.6773.0456.005-9 24 Meses
(1412 GENERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO - 0001316/14-1 - 25351.785832/2008-16)	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60
1.0370.0618.001-3 24 Meses	SINVASTATINA	1.6773.0456.006-7 24 Meses
5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10	1.0370.0618.011-8 24 Meses	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB. FRAC.)
1.0370.0618.002-1 24 Meses	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	1.6773.0456.007-5 24 Meses
5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	SINVASTATINA	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 500
1.0370.0618.003-2 24 Meses	1.0370.0623.012-6 24 Meses	EZETIMIBA 25351.331431/2013-34 05/2021
5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	(1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2159428/16-7 - 25351.308043/2013-03)
1.0370.0618.004-8 24 Meses	ÁCIDO CÍTRICO MONOIDRATADO	10506 GENÉRICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 2230116/16-0
5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	1.0370.0623.013-4 24 Meses	(1364 GENERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS - 2159428/16-7 - 25351.308043/2013-03)
1.0370.0618.005-6 24 Meses	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10	1.6773.0407.001-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10	SINVASTATINA	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10
1.0370.0618.006-4 24 Meses	1.0370.0623.014-2 24 Meses	1.6773.0407.002-7 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20	SINVASTATINA



RESOLUÇÃO Nº 2.314, DE 14 DE AGOSTO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidenta da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a RDC nº 31 de 24 de julho de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos biológicos sob o nº. de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação da análise da petição de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações validas no link: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp

Art. 5º Será considerada a data de revalidação do registro contada a partir do final da vigência do período de validade anterior, de modo que não há interrupção na regularidade do registro.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RENATO ALENCAR PORTO

ANEXO

Empresa	Processo	Marca	Expediente	Venc. Registro
MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA - 10.588.595/0007-97	25351.649636/2014-93	Veluxus	1117669/14-5	08/2020
TAKEDA PHARMA LTDA - 60.397.775/0001-74	25000.013768/90-11	BRONCHO-VAXOM	0063404/15-2	08/2020
GENZYME DO BRASIL LTDA - 68.132.950/0001-03	25351.167465/2004-22	ALDURAZYME	0071653/15-7	08/2020
PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A. - 33.009.945/0001-23	25000.013249/93-89	PULMOZYME	0086660/15-1	08/2020
FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED - 17.503.475/0001-01	25351.201564/2002-89	Soro Anticrotálico	0120318/15-5	08/2020
FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED - 17.503.475/0001-01	25351.201571/2002-81	Soro Antitetânico	0120293/15-6	08/2020
FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED - 17.503.475/0001-01	25351.201573/2002-70	Soro Antielapídico	0120333/15-9	08/2020
FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED - 17.503.475/0001-01	25351.201584/2002-50	Soro Antibiótico/Crotálico	0120279/15-1	08/2020
FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED - 17.503.475/0001-01	25351.201586/2002-49	Soro Antibiótico/Laquético	0120347/15-9	08/2020
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001-35	25351.053307/2003-13	VACINA CONTRA MENINGITE A e C	0120082/15-8	08/2020
SANOFI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	25351.300318/2008-02	VACINA PNEUMOCÓCICA 23-VALENTE (POLISSACARÍDICA)	0135083/15-8	08/2020
GRIFOLS BRASIL LTDA - 02.513.899/0001-71	25351.292179/2004-02	FATOR IX GRIFOLS	0185605/15-7	08/2020

RESOLUÇÃO Nº 2.315, DE 14 DE AGOSTO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidenta da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a RDC nº 31 de 24 de julho de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido dos expedientes de medicamentos biológicos sob o nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do Art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

RENATO ALENCAR PORTO

ANEXO

RAZÃO SOCIAL CNPJ	Nº PROCESSO	EXPEDIENTE DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA	EXPEDIENTE DA PETIÇÃO	ASSUNTO
CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 62.969.589/0001-98	25351.630905/2008-15	0658695/15-3	0034014/14-6	10406 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do diluente
SANOFI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	25351.297225/2008-85	0665148/15-8	0478304/14-2	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária
CSL BEHRING COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 62.969.589/0001-98	25000.006090/99-69	0601365/15-1	0322032/13-0	1532 - PRODUTO BIOLOGICO - Alteração de Pósologia

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.317, DE 14 DE AGOSTO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidenta da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 24 de julho de 2015, publicada no DOU de 27 de julho de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Deferir os registros e as petições dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, conforme relação anexa.

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

RENATO ALENCAR PORTO

ANEXO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO	
NOME DO PRODUTO E MARCA	
COR E/OU TONALIDADE NUMERO DE PROCESSO	
NUMERO DE REGISTRO	
LOCAL DE FABRICAÇÃO VENCIMENTO	
DESTINAÇÃO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO	
GRUPO DO PRODUTO	
EMBALAGEM PRIMÁRIA	
EMBALAGEM SECUNDÁRIA	
FORMA FÍSICA	
ASSUNTO DA PETIÇÃO	
RESTRICIÓN DE USO	
CONSERVAÇÃO	
ADCO'S INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA 2.02028-8	
ADCO'S FILTRO SOLAR TONALIZANTE FPS 50 UVB BEIGE	
25351.362072/2014-99 2.2028.0343.001-9	
DIADEMA/SP 08/2020	
COMERCIAL 36 Meses	

2022168 PROTETOR SOLAR - GRAU 2 ESTOJO DE PLASTICO	CCD COSM CIENTIFICA DERM COMERCIO E INDUSTRIA LTDA 2.01717-1
CARTUCHO DE CARTOLINA	PHOTOAGE MAX FPS 99
PO COMPACTO	25351.425314/2014-31 2.1717.0239.001-8
2002 Registro do Produto	RIO DE JANEIRO/RJ 08/2020
RESTRICAO DE USO CONFORME MENCIONADO NA ROTULAGEM	COMERCIAL 36 Meses
CUIDADOS ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO INDICADOS NA ROTULAGEM	2022168 PROTETOR SOLAR - GRAU 2
ANCLA'S INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE COSMÉTICOS LTDA - EPP 2.07547-2	BISNAGA DE PLASTICO
ROVAL FPS 30 PROTETOR SOLAR FACIAL 25351.715274/2014-98 2.7547.0002.001-7	CARTUCHO DE CARTOLINA
TAUBATÉ/SP 08/2020	GEL CREME
COMERCIAL 24 Meses	2002 Registro do Produto
2022168 PROTETOR SOLAR - GRAU 2 BISNAGA DE PLASTICO	RESTRICAO DE USO CONFORME MENCIONADO NA ROTULAGEM
PRODUTO SOMENTE CONTEM EMBALAGEM PRIMA-RIA	CUIDADOS ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO INDICADOS NA ROTULAGEM
EMULSAO	RÓTUO APROVADO COM CORREÇÕES.
2002 Registro do Produto	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. 2.00003-8
NAO APRESENTA RESTRIÇAO DE USO	CREMER SHAMPOO DISNEY BABY
NAO APRESENTA CUIDADOS ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO	25351.715234/2014-42 2.0003.0798.001-5
BBP INDUSTRIA DE CONSUMO LTDA 2.03394-8 SHAMPOO INFANTIL BONI	SOROCABA/SP 08/2020
25351.596403/2014-51 2.3394.0190.001-6	COMERCIAL 24 Meses
SÃO BERNARDO DO CAMPO/SP 08/2020	2022184 XAMPU/XAMPU CONDICIONADOR INFANTIL - GRAU 2
COMERCIAL 3 Ano(s)	FRASCO DE PLASTICO
2022184 XAMPU/XAMPU CONDICIONADOR INFANTIL - GRAU 2	PRODUTO SOMENTE CONTEM EMBALAGEM PRIMA-RIA
FRASCO DE PLASTICO	LIQUIDO VISCOSO
PRODUTO SOMENTE CONTEM EMBALAGEM PRIMA-RIA	2002 Registro do Produto
LIQUIDO VISCOSO	RESTRICAO DE USO CONFORME MENCIONADO NA ROTULAGEM
2002 Registro do Produto	NAO APRESENTA CUIDADOS ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
NAO APRESENTA RESTRIÇAO DE USO	'SANIFILL ENXAGUATÓRIO BUCAL ADVENTURE TI-ME
CONSERVAR EM LUGAR FRESCO (TEMPERATURA NAO SUPERIOR A 40° C).	25351.715248/2014-87 2.0003.0799.001-0
	SENAJOR CANEDO/GO 08/2020
	COMERCIAL 36 Meses

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 10102015081700035

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 2001 e 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.



0261333/17-6	25351.156297/2012-43	SA IBRAS BIO UTRIE TES LTDA.	L-CAR ITI A LIQUIDA SABORES	6.2575.0066	30/6/2022
0705938/17-8	25025.004591/2007-11	STEM PHARMACEUTICAL SUPLEMENTOS ALIMENTARES LTDA	LEVEDO DE CERVEJA EM COMPRIMIDOS	6.2469.0017	30/6/2022
0513880/17-9	25004.360253/2011-96	SU FLOWER INDÚSTRIA E LABORATÓRIO FITOTERÁPICO ME	QUITOSA A, SPIRULINA, PSILLIUM, COLÁGENO E RIQUECIDO COM VIT. A, C	6.2907.0053	30/6/2022
0500037/17-6	25060.002920/2012-87	WW SPORTS IMPORTADORA, EXPORTADORA E COMERCIAL LTDA	ÓLEO DE PEIXE EM CAPSULAS	6.4016.0033	30/6/2022

RESOLUÇÃO- RE º 1.716, DE 29 DE JUNHO DE 2017

A Gerente-Geral de Alimentos no uso da atribuição que lhe fora conferida pelo art. 1º, I da Portaria nº 598, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61 de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido das petições de alimentos sob nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do Art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

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

THALITA ATO Y DE SOUZA LIMA

A EXO

RAZÃO SOCIAL - C PJ	º PROCESSO	º EXP. DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA	EXPEDITE DA PETIÇÃO	ASSUNTO
DA O E LTDA. - 23.643.315/0115-10	25351.686145/2015-60 25351.686123/2015-78	0874871/17-3 0874748/17-2	0668801/17-2 0669567/17-1	456 - Alteração de Rotulagem 456 - Alteração de Rotulagem
ERA OVA INDÚSTRIA, COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA - 54.053.079/0001-48	25351.888931/2016-36	0715966/17-8	0593743/17-4	457 - Inclusão de Marca
LABORATORIO CA O E LTDA - 33.043.282/0001-63	25351.339641/2014-31 25351.339641/2014-31	0928252/17-1 0928860/17-1	0383329/17-1 0383304/17-6	454 - Alteração de Fórmula do Produto 456 - Alteração de Rotulagem
ESTLE BRASIL LTDA - 60.409.075/0001-52	25004.120120/2008-16 25351.542330/2014-11	1115949/17-9 1236951/17-9	0100242/17-2 0100234/17-1 2662497/16-9 2662517/16-5 2662331/16-5 2662504/16-9	456 - Alteração de Rotulagem 454 - Alteração de Fórmula do Produto 451 - Alteração do nome / Designação do Produto 456 - Alteração de Rotulagem 454 - Alteração de Fórmula do Produto 457 - Inclusão de Marca

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS
E PRODUTOS BIOLÓGICOS

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.731, DE 30 DE JUNHO DE 2017

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor 90 dias a partir da data de sua publicação.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA. 14806008000154
SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN FORFIG 25351.012258/2017-05 02/2020
11199 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040147/17-9
1.9427.0064.001-9 24 Meses
100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4
1.9427.0064.002-7 24 Meses
100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.9427.0064.003-5 24 Meses
100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
1.9427.0064.004-3 24 Meses
100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.9427.0064.005-1 24 Meses
100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
1.9427.0064.006-1 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4
1.9427.0064.007-8 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10
1.9427.0064.008-6 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20
1.9427.0064.009-4 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.9427.0064.010-8 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60

WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 61072393000133
CLORIDRATO DE CLINDAMICINA monoiodratado
DALACIN C 25351.098038/2017-01 10/2021
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0283539/17-8
1.2110.0385.013-0 24 Meses
300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4
DALACIN C
1.2110.0385.014-9 24 Meses
300MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 16

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0289144/17-1
1.2110.0386.001-2 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 20 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.002-0 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 30 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.003-9 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.004-7 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
1.2110.0386.005-5 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.006-3 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 6
1.2110.0386.007-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 20
FELDENDE SL
1.2110.0386.008-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 10
FELDENDE SL
1.2110.0386.009-8 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 5
FELDENDE SL
1.2110.0386.010-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 6
FELDENDE SL
1.2110.0386.011-1 24 Meses
20 MG SUP CT STR X 8
1.2110.0386.012-8 24 Meses
20 MG SUP CT STR X 10
1.2110.0386.013-6 36 Meses
20 MG/ML SOL INJ CX 2 AMP VD AMB X 2 ML
1.2110.0386.014-4 36 Meses
20 MG/ML SOL INJ CX 20 AMP VD AMB X 1 ML
1.2110.0386.015-2 36 Meses
20 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD AMB X 1 ML
1.2110.0386.016-0 36 Meses
20 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML
1.2110.0386.017-9 36 Meses
20 MG/ML SOL INJ CX 6 AMP VD AMB X 2 ML
1.2110.0386.018-7 24 Meses
20 MG SUP CT STR X 6
1.2110.0386.019-5 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 10
1.2110.0386.020-9 36 Meses
20 MG COM SOL CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.021-7 36 Meses
20 MG COM SOL CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.022-5 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 4
FELDENDE SL

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02433631000120
PROPOFOL
DIPRIVAN 25351.022544/2017-05 11/2018
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0064938/17-1
1.3764.0155.001-4 24 Meses
10 MG/ML EMU INJ CT 5 AMP PLAS X 20 ML
CLORIDRATO DE LIDOCAINA

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0289144/17-1
1.2110.0386.001-2 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 20 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.002-0 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 30 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.003-9 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.004-7 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
1.2110.0386.005-5 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.006-3 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 6
1.2110.0386.007-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 6
FELDENDE SL

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02433631000120
PROPOFOL
DIPRIVAN 25351.022544/2017-05 11/2018
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0064938/17-1
1.3764.0155.001-4 24 Meses
10 MG/ML EMU INJ CT 5 AMP PLAS X 20 ML
CLORIDRATO DE LIDOCAINA

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0289144/17-1
1.2110.0386.001-2 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 20 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.002-0 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 30 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.003-9 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.004-7 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
1.2110.0386.005-5 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.006-3 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 6
1.2110.0386.007-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 6
FELDENDE SL

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02433631000120
PROPOFOL
DIPRIVAN 25351.022544/2017-05 11/2018
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0064938/17-1
1.3764.0155.001-4 24 Meses
10 MG/ML EMU INJ CT 5 AMP PLAS X 20 ML
CLORIDRATO DE LIDOCAINA

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0289144/17-1
1.2110.0386.001-2 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 20 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.002-0 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 30 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.003-9 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.004-7 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
1.2110.0386.005-5 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.006-3 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 6
1.2110.0386.007-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 6
FELDENDE SL

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02433631000120
PROPOFOL
DIPRIVAN 25351.022544/2017-05 11/2018
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0064938/17-1
1.3764.0155.001-4 24 Meses
10 MG/ML EMU INJ CT 5 AMP PLAS X 20 ML
CLORIDRATO DE LIDOCAINA

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0289144/17-1
1.2110.0386.001-2 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 20 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.002-0 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 30 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.003-9 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.004-7 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
1.2110.0386.005-5 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.006-3 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 6
1.2110.0386.007-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 6
FELDENDE SL

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02433631000120
PROPOFOL
DIPRIVAN 25351.022544/2017-05 11/2018
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0064938/17-1
1.3764.0155.001-4 24 Meses
10 MG/ML EMU INJ CT 5 AMP PLAS X 20 ML
CLORIDRATO DE LIDOCAINA

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0289144/17-1
1.2110.0386.001-2 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 20 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.002-0 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 30 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.003-9 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.004-7 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
1.2110.0386.005-5 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.006-3 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 6
1.2110.0386.007-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 6
FELDENDE SL

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02433631000120
PROPOFOL
DIPRIVAN 25351.022544/2017-05 11/2018
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0064938/17-1
1.3764.0155.001-4 24 Meses
10 MG/ML EMU INJ CT 5 AMP PLAS X 20 ML
CLORIDRATO DE LIDOCAINA

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0289144/17-1
1.2110.0386.001-2 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 20 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.002-0 24 Meses
5 MG/G GEL CT 1 BG AL X 30 G
FELDENDE GEL
1.2110.0386.003-9 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10
1.2110.0386.004-7 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
1.2110.0386.005-5 48 Meses
20 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
1.2110.0386.006-3 36 Meses
20 MG COM SOL CT 1 FR VD AMB X 6
1.2110.0386.007-1 48 Meses
20 MG COM DISSOL INST CT STR X BL AL PLAS OPC X 6
FELDENDE SL

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02433631000120
PROPOFOL
DIPRIVAN 25351.022544/2017-05 11/2018
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0064938/17-1
1.3764.0155.001-4 24 Meses
10 MG/ML EMU INJ CT 5 AMP PLAS X 20 ML
CLORIDRATO DE LIDOCAINA

DALACIN C
PIROXICAM
FELDENDE 25351.099825/2017-10 10/2019
1438 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 02

1.3764.0158.002-9 36 Meses
 50 MG/G POM DERM CT BG AL X 25 G
 LIDOCAÍNA
 1.3764.0158.003-7 36 Meses
 50 MG/G POM DERM CT BG AL X 25 G SABOR LARANJA
 LIDOCAÍNA
 LIDOCAÍNA + ACETATO DE HIDROCORTISONA + OXIDO DE ZINCO + SUBACETATO DE ALUMÍNIO
 XYLOPROCT 25351.030201/2017-06 08/2021
 11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0090245/17-1
 1.3764.0159.001-6 18 Meses
 50MG + 2,5MG + 180MG + 35MG POM RET CT BG AL X 25 G + 10 APLIC

 ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA 60318797000100
 saxagliptina + CLORIDRATO DE METFORMINA

KOMBIGLYZE XR 25351.012395/2017-05 06/2017

11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040528/17-8
 1.1618.0264.001-3 24 Meses
 5 MG + 500 MG COM REV CT BL AL/AL X 14
 1.1618.0264.002-1 24 Meses
 5 MG + 500 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
 1.1618.0264.003-1 24 Meses
 5 MG + 500 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
 1.1618.0264.004-8 24 Meses
 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL/AL X 14
 1.1618.0264.005-6 24 Meses
 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
 1.1618.0264.006-4 24 Meses
 2,5 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
 1.1618.0264.007-2 24 Meses
 5 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL/AL X 14
 1.1618.0264.008-0 24 Meses
 5 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
 1.1618.0264.009-9 24 Meses
 5 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL/AL X 60

 BRASTERAPICA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA 46179008000168
 BENZBROMARONA
 NARCARICINA 25351.281189/2017-42 01/2018
 11203 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0961865/17-1
 1.0038.0103.001-3 60 Meses
 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
 1.0038.0103.002-1 60 Meses
 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
 1.0038.0103.003-1 60 Meses
 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

 EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192

udenafila
 ZYDENA 25351.118089/2017-16 10/2017
 11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0345153/17-4
 1.0043.1212.001-8 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 1
 1.0043.1212.002-6 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2
 1.0043.1212.003-4 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4
 1.0043.1212.004-2 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8
 1.0043.1212.005-0 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 12

 GENZYME DO BRASIL LTDA 68132950000103

vandetanibe
 CAPRELSA 25351.012391/2017-01 11/2017
 11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040516/17-9
 1.2543.0028.001-4 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
 1.2543.0028.002-2 24 Meses
 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

 GRÜNENTHAL DO BRASIL FARMACÉUTICA LTDA. 10555143000113
 lesinurade
 ZURAMPIC 25351.078403/2017-03 09/2021
 11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0225766/17-8
 1.8610.0008.001-0 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.8610.0008.002-9 24 Meses
 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

 LABORATÓRIOS PFIZER LTDA 46070868003699

apixaban
 ELIQUIS 25351.033637/2017-08 07/2021

11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0098141/17-2

1.0216.0252.001-9 24 Meses
 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.0216.0252.002-7 24 Meses
 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
 1.0216.0252.003-5 24 Meses
 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
 1.0216.0252.004-3 24 Meses
 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
 1.0216.0252.005-1 24 Meses
 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100
 1.0216.0252.006-1 24 Meses
 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
 1.0216.0252.007-8 24 Meses
 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
 1.0216.0252.008-6 24 Meses
 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100
 1.0216.0252.009-4 24 Meses
 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200

MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA 45987013000134

DAPTOMICINA

CUBICIN 25351.016687/2017-01 08/2018

11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0051117/17-5

1.0029.0197.001-1 24 Meses

500 MG PÓ LIOF INJ CT FR AMP VD TRANS

1.0029.0197.002-8 24 Meses

500 MG PÓ LIOF INJ CT 4 FR AMP VD TRANS

1.0029.0197.003-6 24 Meses

500 MG PÓ LIOF INJ CT 5 FR AMP VD TRANS

1.0029.0197.004-4 24 Meses

500 MG PÓ LIOF INJ CT 7 FR AMP VD TRANS

1.0029.0197.005-2 24 Meses

500 MG PÓ LIOF INJ CT 10 FR AMP VD TRANS

1.0029.0197.006-0 24 Meses

500 MG PÓ LIOF INJ CT 14 FR AMP VD TRANS

MOMENTA FARMACÉUTICA LTDA. 14806008000154

BENZOCAÍNA + TRICLOSANA + MENTOL

ANDOLBA 25351.012235/2017-05 12/2020

11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040103/17-1

1.9427.0065.001-4 24 Meses

4,5% + 0,5% + 0,5% AER TOP CX 6 TB AL X 43 G

1.9427.0065.002-2 24 Meses

4,5% + 0,5% + 0,5% AER TOP CX 6 TB AL X 70 G

1.9427.0065.003-0 24 Meses

4,5% + 0,5% + 0,5% AER TOP CX TB AL X 43 G

1.9427.0065.004-9 24 Meses

4,5% + 0,5% + 0,5% AER TOP CX TB AL X 18 G

1.9427.0065.005-7 24 Meses

45 MG/G + 5MG/G + 5 MG/G CREM DERM CT BG PLAS OPC X

10 G

1.9427.0065.006-5 24 Meses

45 MG/G + 5MG/G + 5 MG/G CREM DERM CT BG PLAS OPC X

20 G

1.9427.0065.007-3 24 Meses

45 MG/G + 5MG/G + 5 MG/G CREM DERM CT BG PLAS OPC X

30 G

ESPIRONOLACTONA

DIACQUA 25351.012247/2017-08 05/2020

11203 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL)

0040203/17-4

1.9427.0068.001-0 24 Meses

25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 4

1.9427.0068.002-9 24 Meses

25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10

1.9427.0068.003-7 24 Meses

25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20

1.9427.0068.004-5 24 Meses

25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.9427.0068.005-3 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 4

1.9427.0068.006-1 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10

1.9427.0068.007-1 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20

1.9427.0068.008-8 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.9427.0068.009-6 24 Meses

25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

1.9427.0068.010-1 24 Meses

25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90

1.9427.0068.012-6 24 Meses

25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 150

1.9427.0068.013-4 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

1.9427.0068.014-2 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90

1.9427.0068.015-0 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 120

1.9427.0068.016-9 24 Meses

50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 150

ATENOLOL + CLORTALIDONA

DIUBLOK 25351.012248/2017-01 05/2020

11203 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL)

0040204/17-1

1.9427.0069.001-6 24 Meses

50 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28

1.9427.0069.002-4 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28

1.9427.0069.003-2 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10

1.9427.0069.004-0 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20

1.9427.0069.005-9 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.9427.0069.006-7 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 50

1.9427.0069.007-5 24 Meses

50 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

1.9427.0069.008-3 24 Meses

50 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

1.9427.0069.009-1 24 Meses

50 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90

1.9427.0069.010-5 24 Meses

50 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 120

1.9427.0069.011-3 24 Meses

50 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 150

1.9427.0069.012-1 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

1.9427.0069.013-1 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90

1.9427.0069.014-8 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 120

1.9427.0069.015-6 24 Meses

100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 150

pitavastatina cállica

PIVAST 25351.012266/2017-01 04/2020



1.9198.0004.001-9 36 Meses
15 MCG/ML SOL OFT CT 30 FLAC X 0,3 ML
1.9198.0004.002-7 36 Meses
15 MCG/ML SOL OFT CT 90 FLAC X 0,3 ML
CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA
TRUSOPT 25351.068700/2017-01 08/2020
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0200949/17-9
1.9198.0005.001-4 24 Meses
20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS X 5 ML
1.9198.0005.002-2 24 Meses
20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS X 10 ML
1.9198.0005.003-0 24 Meses
20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT OCUMETRO X 2,5 ML
1.9198.0005.004-9 24 Meses
20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT OCUMETRO X 3 ML
1.9198.0005.005-7 24 Meses
20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT OCUMETRO X 5 ML
1.9198.0005.006-5 24 Meses
20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT OCUMETRO X 10 ML

WYETH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA 61072393000133
IFOSFAMIDA
EVOLOX 25351.054445/2017-08 09/2021
1999 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0161171/17-3
1.2110.0387.001-8 24 Meses
1 G PO LIOF INJ CT FA VD TRANS X 1,5 G
1.2110.0387.002-6 24 Meses
1 G PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS X 1,5 G
CARBOPLATINA
EVOCARB 25351.056025/2017-01 07/2018
1999 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0165244/17-1
1.2110.0388.001-3 24 Meses
10 MG/ML PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 5 ML
1.2110.0388.002-1 24 Meses
10 MG/ML PO LIOF INJ CT 10 FA VD AMB X 5 ML
1.2110.0388.003-1 24 Meses
10 MG/ML PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 15 ML
1.2110.0388.004-8 24 Meses
10 MG/ML PO LIOF INJ CT 10 FA VD AMB X 15 ML
1.2110.0388.005-6 24 Meses
10 MG/ML PO LIOF INJ CT FA VD AMB X 45 ML
PACLITAXEL
EVOTAXEL 25351.066347/2017-16 10/2019
1999 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0188941/17-9
1.2110.0389.001-9 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
1.2110.0389.002-7 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 5 ML
1.2110.0389.003-5 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 5 ML
1.2110.0389.004-3 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 16,7 ML
1.2110.0389.005-1 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 16,7 ML
1.2110.0389.006-1 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 25 ML
1.2110.0389.007-8 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 25 ML
1.2110.0389.008-6 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 25 ML
1.2110.0389.009-4 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 50 ML
1.2110.0389.010-8 24 Meses
6 MG/ML SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 16,7 ML
CLORIDRATO DE MITOXANTRONA
EVOMIXAN 25351.066368/2017-50 04/2022
1999 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) 0188978/17-8
1.2110.0390.001-4 24 Meses
2 MG/ML SOL INJ CT FA VD AMB X 10 ML
1.2110.0390.002-2 24 Meses
2 MG/ML SOL INJ CT 5 FA VD AMB X 10 ML

exeltis laboratorio farmaceutico ltda 19136432000152
DROSPIRENONA + ETINILESTRADIOL 25351.028972/2017-02 05/2022
11198 GENÉRICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0087021/17-1
1.3564.0002.001-7 24 Meses
3 MG + 0,03 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 21
1.3564.0002.002-5 24 Meses
3 MG + 0,03 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.732, DE 30 DE JUNHO DE 2017
A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:
Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.
MEIRUZE SOUSA FREITAS
ANEXO
NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

EMS S/A 57507378000365
TELMISARTANA
TELMISART 25351.496844/2016-61 07/2022
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 2491258/16-1
(155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 681303/11-8 - 25351.486271/2011-01)
1.0235.1220.001-1 24 Meses
40 MG COM CT BL AL AL X 10
1.0235.1220.002-1 24 Meses
40 MG COM CT BL AL AL X 14
1.0235.1220.003-8 24 Meses
40 MG COM CT BL AL AL X 20
1.0235.1220.004-6 24 Meses
40 MG COM CT BL AL AL X 28
1.0235.1220.005-4 24 Meses
40 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0235.1220.006-2 24 Meses
40 MG COM CT BL AL AL X 60
1.0235.1220.007-0 24 Meses
40 MG COM CT BL AL AL X 100
1.0235.1220.008-9 24 Meses
80 MG COM CT BL AL AL X 10
1.0235.1220.009-7 24 Meses
80 MG COM CT BL AL AL X 14
1.0235.1220.010-0 24 Meses
80 MG COM CT BL AL AL X 20
1.0235.1220.011-9 24 Meses
80 MG COM CT BL AL AL X 28
1.0235.1220.012-7 24 Meses
80 MG COM CT BL AL AL X 30
1.0235.1220.013-5 24 Meses
80 MG COM CT BL AL AL X 60
1.0235.1220.014-3 24 Meses
80 MG COM CT BL AL AL X 100

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA 05044984000126
ACICLOVIR
ZOVISIL 25351.358488/2015-05 07/2022
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 0516565/15-2
(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 043577/95-5 - 25000.012395/95-77)
1.6773.0560.001-1 36 Meses
200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 25
1.6773.0560.002-1 24 Meses
50 MG/G CREM CT BG AL X 10 G
1.6773.0560.003-8 36 Meses
200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A 60659463002992
PREDNISONA
PRELONE 25351.067217/2003-00 11/2016
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FARMACO 2045936/16-0
1.0573.0330.001-8 24 Meses
20 MG COM CT BL AL/AL X 10
1.0573.0330.004-2 24 Meses
5 MG COM CT BL AL/AL X 20
1.0573.0330.006-9 24 Meses
5 MG COM CT BL AL/AL X 10

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. 44734671000151
CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA + HEMITARTARATO DE EPINEFRINA
NEOCAÍNA 0,25% COM VASOCONSTRITOR 25351.019467/2003-25 03/2020
10148 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL 834147/10-8
10170 SIMILAR - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO 1521087/16-1

1.0298.0350.001-0 18 Meses
0,25 PCC SOL INJ CX 6 FA VD TRANS X 20 ML
NEOCAÍNA COM VASOCONSTRITOR
1.0298.0350.002-9 18 Meses
0,25 PCC SOL INJ CX 10 FA VD TRANS X 20 ML
NEOCAÍNA COM VASOCONSTRITOR
1.0298.0350.003-7 18 Meses
0,25 PCC SOL INJ CX 10 EST FA VD TRANS X 20 ML
NEOCAÍNA COM VASOCONSTRITOR
1.0298.0350.004-5 18 Meses
0,50 PCC SOL INJ CX 6 FA VD TRANS X 20 ML
1.0298.0350.005-3 18 Meses
0,50 PCC SOL INJ CX 10 FA VD TRANS X 20 ML
NEOCAÍNA COM VASOCONSTRITOR
1.0298.0350.006-8 18 Meses
0,75 PCC SOL INJ CX 6 FA VD TRANS X 20 ML
1.0298.0350.009-6 18 Meses
0,75 PCC SOL INJ CX 10 FA VD TRANS X 20 ML
NEOCAÍNA COM VASOCONSTRITOR
1.0298.0350.010-18 Meses
0,75 PCC SOL INJ CX 10 EST FA VD TRANS X 20 ML
NEOCAÍNA COM VASOCONSTRITOR
1.0298.0350.011-8 18 Meses
0,50 PCC SOL INJ CX 10 EST FA VD TRANS X 20ML
NEOCAÍNA COM VASOCONSTRITOR

EMS SIGMA PHARMA LTDA 00923140000131
CEFACLOR MONOIDRATADO
CECLOR 25351.224960/2002-84 01/2018
104 ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTE 212483/03-1
1.3569.0033.009-0 24 Meses
50 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 80 ML + SER DOS + COL
1.3569.0033.016-3 24 Meses
75 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 80 ML + SER DOS + COL

FARMOQUÍMICA S/A 33349473000158
CLONIXINATO DE LISINA + CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA
DOLAMIN FLEX 25351.045341/2003-14 12/2020
1317 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL 2510754/16-1
1.0390.0174.006-8 36 Meses
125 MG + 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 6

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A 17159229000176
ATORVASTATINA CÁLCICA 25351.139467/2011-61 07/2021
10249 GENÉRICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE 0721934/17-2
1.0370.0562.001-1 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
1.0370.0562.002-8 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 20
1.0370.0562.003-6 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
1.0370.0562.004-4 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
1.0370.0562.005-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 100 (EMB FRAC)
1.0370.0562.006-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 200 (EMB HOSP)
1.0370.0562.007-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 500 (EMB HOSP)
1.0370.0562.008-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
1.0370.0562.009-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 20
1.0370.0562.010-9 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
1.0370.0562.011-7 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
1.0370.0562.012-5 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 100 (EMB FRAC)
1.0370.0562.013-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 200 (EMB HOSP)
1.0370.0562.014-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 500 (EMB HOSP)

LIBBS FARMACÉUTICA LTDA 61230314000175
ADENOSINA
ADENOCARD 25001.026983/84 06/2020
10170 SIMILAR - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO 0795061-5-6
1.0033.0038.002-4 24 Meses
3 MG/ML SOL INJ CT 2 AMP VD AMB X 2 ML
1.0033.0038.003-8 24 Meses
3 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD AMB X 2 ML

OPEM REPRESENTAÇÃO IMPORTADORA EXPORTADORA E DISTRIBUIDORA LTDA 38909503000157
LACTOBIONATO DE ERITROMICINA
TROMAXIL 25351.038984/01-05 01/2018
1472 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO NOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO 1373730/16-9
1.2748.0025.001-1 36 Meses
1000 MG PO INJ CT 10 FA VD INC (EMB HOSP)

UNIÃO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A 60665981000118



ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
IMPORTAR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: IDEIA LIMPA COMERCIO DE PRODUTOS
DE LIMPEZA E ESSENCIAS EIRELI - ME
ENDEREÇO: rua alto da boa vista 156
BAIRRO: cajá CEP: 42700000 - LAURO DE FREI-
TAS/BA
CNPJ: 08.145.611/0001-30
PROCESSO: 25351.003540/2016-19 AUTORIZ/MS:
3.06850.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
FABRICAR: SANEANTE DOMIS.
FRACIONAR: SANEANTE DOMIS.
REEMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: RN COMERCIO DE PRODUTOS SANEAN-
TES EIRELI
ENDEREÇO: RUA ESTRELA DO MAR Nº 646, QUADRA
02, LOTE 08, LOTEAMENTO PORTAL NORTE CENTER
BAIRRO: BURAQUINHO CEP: 42700000 - LAURO DE
FREITAS/BA
CNPJ: 11.775.131/0001-67
PROCESSO: 25351.993427/2016-19 AUTORIZ/MS:
3.06844.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
FABRICAR: SANEANTE DOMIS.
FRACIONAR: SANEANTE DOMIS.
REEMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: SANE CLEAN DISTRIBUIDORA LTDA
ENDEREÇO: rua zaquia nami mokdeci, 60, galpão 01
BAIRRO: aeroporto CEP: 36038239 - JUIZ DE FO-
RA/MG
CNPJ: 16.642.411/0001-10
PROCESSO: 25351.002850/2016-51 AUTORIZ/MS:
3.06845.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: SUCESSO COMERCIO E INDÚSTRIA LTDA
- ME
ENDEREÇO: Rua Gerino de Souza Filho, 1347 sala 01
BAIRRO: Itinga CEP: 42700000 - LAURO DE FREI-
TAS/BA
CNPJ: 22.273.091/0001-71
PROCESSO: 25351.003333/2016-59 AUTORIZ/MS:
3.06848.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: THAIRYNE DA SILVA TEIXEIRA
ENDEREÇO: RUA AFONSINA 96
BAIRRO: FAZENDA VELHA CEP: 25845000 -
AREAL/RJ
CNPJ: 11.337.163/0001-80
PROCESSO: 25351.985628/2016-65 AUTORIZ/MS:
3.06842.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
FABRICAR: SANEANTE DOMIS.
FRACIONAR: SANEANTE DOMIS.
REEMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: PHARMAPLUS LTDA
ENDEREÇO: RUA JOÃO DOMINGOS SOBRINHO Nº
91
BAIRRO: MANOELA VALADARES CEP: 56800000 -
AFOGADOS DA INGAZEIRA/PE
CNPJ: 03.817.043/0001-52
PROCESSO: 25351.982557/2016-85 AUTORIZ/MS:
3.06843.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.097, DE 28 DE ABRIL DE 2016

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

Art. 1º Alterar a Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.

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

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: CM HOSPITALAR S.A. ENDEREÇO: AVENIDA LUIZ MAGGIONI Nº 2.727 BAIRRO: DISTRITO EMPRESARIAL CEP: 14072055 - RIBEIRÃO PRETO/SP CNPJ: 12.420.164/0001-57 PROCESSO: 25351.176248/2011-01 AUTORIZ/MS: 2.05838.5	ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: COSMÉTICOS DISTRIBUIR: COSMÉTICOS EXPEDIR: COSMÉTICOS TRANSPORTAR: COSMÉTICOS EMPRESA: LUXBIOTECH FARMACEUTICA LTDA ENDEREÇO: RODOVIA JORNALISTA FRANCISCO AGUIRRE PROENÇA - KM 08 - GALPÃO A BAIRRO: CHÁCARA ASSAY CEP: 13186901 - HORTOLÂNDIA/SP CNPJ: 08.775.311/0001-34 PROCESSO: 25351.109014/2008-02 AUTORIZ/MS: 2.04655.6	ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE EMPRESA: TAYU QUÍMICA LTDA ME ENDEREÇO: RUA JULIETE WALDRICH, 530 - GALPÃO 01 BAIRRO: ENCANO CEP: 89130000 - INDAIAL/SC CNPJ: 97.493.407/0001-30 PROCESSO: 25351.193084/2012-93 AUTORIZ/MS: 2.06716.0
ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE EMPRESA: ALFAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA ENDEREÇO: R ALEXANDRE FLEMING, 112 BAIRRO: VILA BANDEIRANTES CEP: 79006570 - CAMPO GRANDE/MS CNPJ: 04.245.066/0001-00 PROCESSO: 25351.051550/2013-95 AUTORIZ/MS: 2.07752.0	ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE EMPRESA: LABORATÓRIOS PFIZER LTDA ENDEREÇO: ROD PRESIDENTE CASTELO BRANCO, Nº 32501, KM 32,5 - ED. MANUFATURA, ENTRADA B BAIRRO: INGAHI CEP: 06696000 - ITAPEVI/SP CNPJ: 46.070.868/0036-99 PROCESSO: 25351.039140/01-09 AUTORIZ/MS: 2.03296.1	ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: COSMÉTICO/PROD. DE HIGIENE DISTRIBUIR: COSMÉTICO/PROD. DE HIGIENE EXPEDIR: COSMÉTICO/PROD. DE HIGIENE EXPORTAR: COSMÉTICO/PROD. DE HIGIENE IMPORTAR: COSMÉTICO/PROD. DE HIGIENE REEMBALAR: COSMÉTICO/PROD. DE HIGIENE TRANSPORTAR: COSMÉTICO/PROD. DE HIGIENE EMPRESA: CM HOSPITALAR S.A. ENDEREÇO: AVENIDA LUIZ MAGGIONI Nº 2.727 BAIRRO: DISTRITO EMPRESARIAL CEP: 14072055 - RIBEIRÃO PRETO/SP CNPJ: 12.420.164/0001-57 PROCESSO: 25351.151547/2011-13 AUTORIZ/MS: 1.08879.8
ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: MEDICAMENTO DISTRIBUIR: MEDICAMENTO EXPEDIR: MEDICAMENTO TRANSPORTAR: MEDICAMENTO EMPRESA: Suelen Rosatto Transportes - EPP ENDEREÇO: Rua Maria José, nº 168 BAIRRO: Jardim Europa CEP: 06626090 - JANDIRÁ/SP CNPJ: 17.805.539/0001-10 PROCESSO: 25351.540301/2013-22 AUTORIZ/MS: 1.09785.9	ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: MEDICAMENTO DISTRIBUIR: MEDICAMENTO EXPEDIR: MEDICAMENTO TRANSPORTAR: MEDICAMENTO EMPRESA: BIO NUTRIMEDICAL FARMA LTDA - ME ENDEREÇO: RUA REGENERACÃO, N.º 1444 BAIRRO: ILHOTA CEP: 64014047 - TERESINA/PI CNPJ: 16.958.390/0001-47 PROCESSO: 25351.557948/2013-31 AUTORIZ/MS: 1.10292.5	ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: MEDICAMENTO DISTRIBUIR: MEDICAMENTO EXPEDIR: MEDICAMENTO TRANSPORTAR: MEDICAMENTO EMPRESA: ANDREANI LOGÍSTICA LTDA ENDEREÇO: ROD REGIS BITTENCOURT 1962 GALPAO 05 SETOR M5 BAIRRO: ÁGUA Morna CEP: 06818000 - EMBU DAS ARTES/SP CNPJ: 04.887.927/0001-46 PROCESSO: 25351.538718/2014-42 AUTORIZ/MS: 1.12200.0
ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: MEDICAMENTO DISTRIBUIR: MEDICAMENTO EXPEDIR: MEDICAMENTO TRANSPORTAR: MEDICAMENTO EMPRESA: COMERCIAL NACIONAL DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA ENDEREÇO: RUA GAMA CERQUEIRA, Nº 331 BAIRRO: CAMBUCI CEP: 01539010 - SÃO PAULO/SP CNPJ: 00.142.916/0001-86 PROCESSO: 25351.457379/2006-71 AUTORIZ/MS: 2.04372.8	ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: MEDICAMENTO DISTRIBUIR: MEDICAMENTO EXPEDIR: MEDICAMENTO TRANSPORTAR: MEDICAMENTO EMPRESA: ANDREANI LOGÍSTICA LTDA ENDEREÇO: ROD REGIS BITTENCOURT 1962 GALPAO 05 SETOR M5 BAIRRO: ÁGUA Morna CEP: 06818000 - EMBU DAS ARTES/SP CNPJ: 04.887.927/0001-46 PROCESSO: 25351.538718/2014-42 AUTORIZ/MS: 1.12200.0	Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

EMPRESA: MOTA LOGISTICA EIRELLI-ME
ENDERECO: RUA MARECHAL JUAREZ TAVORA, 440- LJ.09 PREDIO COMERCIAL SIENA CENTER
BAIRRO: BOA VIAGEM CEP: 51130115 - RECIFE/PE
CNPJ: 21.765.067/0001-97
PROCESSO: 25351.393964/2018-79 AUTORIZ/MS: 1.17971.5
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

Total de Empresas : 6

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.201, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2018

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 749, de 4 de junho de 2018, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Alterar 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.

MARIÂNGELA TORCHIA DO NASCIMENTO

ANEXO

EMPRESA: CM HOSPITALAR S.A
ENDERECO: ROD. DF 290 KM 07, LOTES 01/04 ARMAZÉNS 05, 06 E 07
BAIRRO: SANTA MARIA CEP: 72578000 - BRASÍLIA/DF
CNPJ: 12.420.164/0009-04
PROCESSO: 25351.434838/2017-09 AUTORIZ/MS: 1.16816.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: PROFARMA SPECIALTY S.A
ENDERECO: RUA GENERAL POTIGUARA, 1428 LOJAS 22 E 23
BAIRRO: NOVO MUNDO CEP: 81350000 - CURITIBA/PR
CNPJ: 81.887.838/0006-55
PROCESSO: 25351.169187/2012-15 AUTORIZ/MS: 1.23085.7
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: ABM HOSPITALAR EIRELI
ENDERECO: AV. COLETORA, Nº 52
BAIRRO: CJ. FERNANDO COLLOR DE MELLO CEP: 49160000 - NOSSA SENHORA DO SOCORRO/SE
CNPJ: 22.554.493/0001-44
PROCESSO: 25351.561792/2015-60 AUTORIZ/MS: 1.14852.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

Total de Empresas : 3

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.203, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2018

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 749, de 4 de junho de 2018, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016,

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

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

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

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

MARIÂNGELA TORCHIA DO NASCIMENTO

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: GE HEALTHCARE IRELAND LIMITED
ENDERECO: IDA BUSINESS PARK, CARRIGTOHILL, CO. - CORK - PAÍS: IRLANDA - CÓDIGO ÚNICO: A.0242
EMPRESA SOLICITANTE: GE HEALTHCARE DO BRASIL COMÉRCIO E SERVIÇOS PARA EQUIPAMENTOS MEDICO-HOSPITALARES LTDA - CNPJ: 00.029.372/0001-40
AUTORIZ/MS: 1083968 - EXPEDIENTE(s): 0344372/18-8
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Grande Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.204, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2018

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 749, de 4 de junho de 2018, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016,

considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) Empresa(s) constante(s) no ANEXO, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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

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

MARIÂNGELA TORCHIA DO NASCIMENTO

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD.
ENDERECO: VILLAGE KISHANPURA, BADDI, TEHSIL NALAGARH DISTT. SOLAN, HIMACHAL PRADES - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0236
EMPRESA SOLICITANTE: FRESENIUS KABI BRASIL LTDA - CNPJ: 49.324.221/0001-04
AUTORIZ/MS: 1000410 - EXPEDIENTE(s): 0698789/17-3
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Citotóxicos): Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: SHANGHAI ROCHE PHARMACEUTICALS LTD.
ENDERECO: NO. 1100, LONGDONG AVENUE, PUDONG NEW AREA, SHANGHAI - PAÍS: CHINA, REPÚBLICA POPULAR - CÓDIGO ÚNICO: A.1220

EMPRESA SOLICITANTE: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - CNPJ: 33.009.945/0001-23
AUTORIZ/MS: 1001004 - EXPEDIENTE(s): 0283263/18-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. TOKUSHIMA FACTORY
ENDERECO: 463-10, KAGASUNO, KAWAUCHI-CHO, TOKUSHIMA-SHI., TOKUSHIMA, 771-0192 - PAÍS: JAPÃO - CÓDIGO ÚNICO: A.1153
EMPRESA SOLICITANTE: LUNDBECK BRASIL LTDA - CNPJ: 04.522.600/0001-70
AUTORIZ/MS: 1004750 - EXPEDIENTE(s): 0442735/18-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA
ENDERECO: LUDWIGSTRASSE 22, 64354 REINHEIM - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0419
EMPRESA SOLICITANTE: LUNDBECK BRASIL LTDA - CNPJ: 04.522.600/0001-70
AUTORIZ/MS: 1004750 - EXPEDIENTE(s): 0442705/18-0

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD
ENDERECO: 4303 KAISERAUGST - PAÍS: SUÍÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0216
EMPRESA SOLICITANTE: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - CNPJ: 33.009.945/0001-23
AUTORIZ/MS: 1001004 - EXPEDIENTE(s): 0287047/18-9
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Embalagem secundária
Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica
Produtos estéreis (Cefalosporínicos): Pós com Preparação Asséptica; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA FABRICANTE: SANOFI PASTEUR LIMITED
ENDERECO: 1755 STEELES AVE. WEST, TORONTO, ON M2R 3T4 - PAÍS: CANADÁ - CÓDIGO ÚNICO: A.0550
EMPRESA SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 02.685.377/0001-57
AUTORIZ/MS: 1013003 - EXPEDIENTE(s): 0429486/18-6
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: BAXTER HEALTHCARE CORPORATION
ENDERECO: 25212 WEST ILLINOIS ROUTE 120, ROUND LAKE, ILLINOIS (IL) 60073 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.1343
EMPRESA SOLICITANTE: BAXTER HOSPITALAR LTDA - CNPJ: 49.351.786/0001-80
AUTORIZ/MS: 1006839 - EXPEDIENTE(s): 0282954/18-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Grande Volume com Preparação Asséptica; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: WYETH FARMA S.A.
ENDERECO: AUTOVÍA DEL NORTE A1, KM 23, DESVIO ALGETE,KM.1,SAN SEBASTIAN DE LOS REYES 28700, MADRID, - PAÍS: ESPANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0699
EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS PFIZER LTDA - CNPJ: 46.070.868/0036-99
AUTORIZ/MS: 1002166 - EXPEDIENTE(s): 0437224/18-7
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Pós Liofilizados

EMPRESA FABRICANTE: ANESTA LLC
ENDERECO: 4745 WILEY POST WAY, SALT LAKE CITY, UTAH (UT) 84116 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0824
EMPRESA SOLICITANTE: SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 03.560.974/0001-18
AUTORIZ/MS: 1001711 - EXPEDIENTE(s): 0351352/18-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Granel): Comprimidos

EMPRESA FABRICANTE: NOVARTIS FARMA S.P.A.
ENDERECO: VIA PROVINCIALE SCHITO 131, TORRE ANNUNZIATA - NÁPOLI - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0430
EMPRESA SOLICITANTE: NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A - CNPJ: 56.994.502/0001-30
AUTORIZ/MS: 1000685 - EXPEDIENTE(s): 0410325/18-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION - IDRON
ENDERECO: AQUITAIN PHARM INTERNATIONAL 1, AVENUE DU BÉARN, IDRON 64320 - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0506
EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS PFIZER LTDA - CNPJ: 46.070.868/0036-99
AUTORIZ/MS: 1002166 - EXPEDIENTE(s): 0436831/18-2
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: INNOTHERA CHOUZY
ENDERECO: RENÉ CHANTREAU, 41150, CHOUZY-SUR-CISSE - LOIER-ET-CHER - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0747
EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIO GROSS S. A. - CNPJ: 33.145.194/0001-72
AUTORIZ/MS: 1004443 - EXPEDIENTE(s): 0541364/18-8
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: SANOFI PASTEUR LIMITED
ENDERECO: 1755 STEELES AVE. WEST, TORONTO, ON M2R 3T4 - PAÍS: CANADÁ - CÓDIGO ÚNICO: A.0550
EMPRESA SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 02.685.377/0001-57
AUTORIZ/MS: 1013003 - EXPEDIENTE(s): 0429486/18-6
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: ATHLONE LABORATORIES
ENDERECO: BALLYMURRAY,ROSCOMMON - PAÍS: IRLANDA - CÓDIGO ÚNICO: A.1317
EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(s): 0242629/18-3
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Penicilínicos): Pós

EMPRESA FABRICANTE: CATALENT CTS, LLC
ENDERECO: 10245 HICKMAN MILLS DR, KANSAS CITY, MISSOURI (MO) 64137 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.1009
EMPRESA SOLICITANTE: AEGERION BRASIL COMERCIO E IMPORTACAO DE MEDICAMENTOS LTDA. - CNPJ: 14.555.259/0001-03
AUTORIZ/MS: 1175042 - EXPEDIENTE(s): 0459659/18-5