



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: **06.081.203/0001-36**  
Razão Social: **HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**  
Nome Fantasia: **ONCOPROD**  
Situação do Fornecedor: **Credenciado** Data de Vencimento do Cadastro: **28/10/2020**

**Ocorrências e Impedimentos**

Ocorrência: **Consta**  
Impedimento de Litar: **Nada Consta**  
Ocorrências Impeditivas indiretas: **Nada Consta**  
Vínculo com "Serviço Público": **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:	<b>09/02/2021</b>
FGTS	Validade:	<b>25/09/2020</b>
Trabalhista ( <a href="http://www.tst.jus.br/certidao">http://www.tst.jus.br/certidao</a> )	Validade:	<b>07/02/2021</b>

**IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal**

Receita Estadual/Distrital	Validade:	<b>11/10/2020</b>
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: **06.081.203/0001-36**  
Razão Social: **HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**  
Nome Fantasia: **ONCOPROD**  
Situação do Fornecedor: **Credenciado** Data de Vencimento do Cadastro: **28/10/2020**

**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:	<b>01/08/2020</b>
FGTS	Validade:	<b>03/03/2020</b>
Trabalhista ( <a href="http://www.tst.jus.br/certidao">http://www.tst.jus.br/certidao</a> )	Validade:	<b>17/08/2020</b>

**IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal**

Receita Estadual/Distrital	Validade:	<b>20/03/2020</b>
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:** 06.081.203/0001-36**LIMPAR****Data da consulta:** 15/09/2020 11:27:41**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 **HISP-LOG COMER.DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**, inscrita no **CNPJ 06.081.203/0001-36**.

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

Emitida em **15/09/2020 às 10:00:58 horas** (Data e Hora de Porto Velho/RO)

Código de Controle: **9922-FC8A-C996-480F-B4E3-2A6C-AF3C-E5F7**

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 11:02) 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 06.081.203/0001-36.**

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.C970.EE56.B544 no seguinte endereço: [https://www.cnj.jus.br/improbidade\\_adm/autenticar\\_certidao.php](https://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/autenticar_certidao.php)



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

**CERTIDÃO POSITIVA COM EFEITOS DE NEGATIVA DE DÉBITOS RELATIVOS AOS TRIBUTOS  
FEDERAIS E À DÍVIDA ATIVA DA UNIÃO**

**Nome: HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**  
**CNPJ: 06.081.203/0001-36**

Ressalvado o direito de a Fazenda Nacional cobrar e inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade do sujeito passivo acima identificado que vierem a ser apuradas, é certificado que:

1. constam débitos administrados pela Secretaria da Receita Federal do Brasil (RFB) com exigibilidade suspensa nos termos do art. 151 da Lei nº 5.172, de 25 de outubro de 1966 - Código Tributário Nacional (CTN), ou objeto de decisão judicial que determina sua desconsideração para fins de certificação da regularidade fiscal, ou ainda não vencidos; e
2. não constam inscrições em Dívida Ativa da União (DAU) na Procuradoria-Geral da Fazenda Nacional (PGFN).

Conforme disposto nos arts. 205 e 206 do CTN, este documento tem os mesmos efeitos da certidão negativa.

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

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

Certidão emitida gratuitamente com base na Portaria Conjunta RFB/PGFN nº 1.751, de 2/10/2014.  
Emitida às 11:33:34 do dia 26/02/2020 <hora e data de Brasília>.

Válida até 24/08/2020.

Código de controle da certidão: **82FE.82E9.EA00.88C6**

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE ECONOMIA  
SUBSECRETARIA DA RECEITA

## CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS

**CERTIDÃO N°:** 071006028482020

**NOME:** HOSP-LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

**ENDEREÇO:** STRC TRECHO 3 CONJUNTO C

**CIDADE:** ZONA IND. GUARA

**CNPJ:** 06.081.203/0001-36

**CF/DF:** 0745189600173

**FINALIDADE:** LICITACAO

CERTIFICAMOS QUE

Até esta data não constam débitos de tributos de competência do Distrito Federal, inclusive os relativos à Dívida Ativa, para o contribuinte acima.

Fica ressalvado o direito de a Fazenda Pública do Distrito Federal cobrar, a qualquer tempo, débitos que venham a ser apurados.

**Certidão expedida conforme Decreto Distrital nº 23.873 de 04/07/2003, gratuitamente.**

**Válida até 20 de março de 2020.**

Certidão emitida via internet em 19/02/2020 às 08:12:21 e deve ser validada no endereço <https://www.receita.fazenda.df.gov.br>.

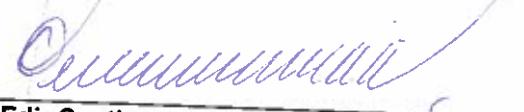
AO  
**GOVERNO DE RONDÔNIA**  
**SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DE LICITAÇÕES – SUPEL/RO**  
**EQUIPE DE LICITAÇÕES DELTA**

**PREGÃO ELETRÔNICO N° 387/2019**

**DECLARAÇÃO DE NÃO CONTRIBUINTE**

**HOSP LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.**, pessoa jurídica de direito privado, com sede em Brasília/DF, na STRC, TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6, BOX 03 – Bairro Zona Industrial (Guará) – CEP: 71225-533, inscrito no CNPJ sob o n.º 06.081.203/0001-36, neste ato representada por sua procuradora, a Sra. **Edir Santiago de Paula**, Gerente de Licitações, RG. 28.061.906-6 - CPF. 291.560.518-16, **DECLARA**, sob as penalidades da lei que em Brasília, onde está sediada não há prefeitura, estando todos os tributos sob fiscalização e **DECLARA**, ainda, que nada devemos a Fazenda do Município de Porto Velho, relativamente aos tributos relacionados com a prestação licitada.

Brasília, 02 de março de 2020.

  
**Edir Santiago de Paula**  
Gerente de Licitações  
RG. 28.061.906-6 - CPF. 291.560.518-16

**HOSP LOG Comércio de Produtos Hospitalares Ltda.**

STRC, TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6, BOX 03 – Bairro Zona Industrial (Guará) – CEP: 71225-533 – Brasilia/DF  
CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: 07.451.896/001-73  
Escritório Central em São Paulo – Licitações - Tel.: (11) 2185-3440/3437/3431/3171/7601/3436  
E-mail: licitacoes@oncoprod.com.br

[Voltar](#)[Imprimir](#)

## Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

**Inscrição:** 06.081.203/0001-36

**Razão Social:** HOSP LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

**Endereço:** SIA SIA TRECHO 3 LOTES 625 E 695 BLOCO A SALA 407 / ZONA INDUSTRIAL / BRASILIA / DF / 71200-030

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

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

**Validade:** 22/02/2020 a 22/03/2020

**Certificação Número:** 2020022202575252172941

Informação obtida em 26/02/2020 11:20:43

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



## REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

## CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO 06.081.203/0001-36 MATRIZ	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA 12/01/2004
NOME EMPRESARIAL HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA		
TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) ONCOPROD	PORTE DEMAIS	
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL <b>46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano</b>		
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS <b>70.20-4-00 - Atividades de consultoria em gestão empresarial, exceto consultoria técnica específica</b> <b>96.09-2-99 - Outras atividades de serviços pessoais não especificadas anteriormente</b> <b>46.37-1-99 - Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente</b>		
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA <b>206-2 - Sociedade Empresária Limitada</b>		
LOGRADOURO ST STRC TRECHO 3 CONJUNTO C	NÚMERO S/N	COMPLEMENTO LOTE 6 BOX 03
CEP 71.225-533	BAIRRO/DISTRITO ZONA INDUSTRIAL (GUARA)	MUNICÍPIO BRASÍLIA
UF DF		
ENDERECO ELETRÔNICO CARLOS.PAULO@STCRUZ.COM.BR	TELEFONE (11) 2185-7686	
ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR) *****		
SITUAÇÃO CADASTRAL <b>ATIVA</b>	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 23/10/2004	
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 **02/01/2020 às 09:52:03** (data e hora de Brasília).

Página: **1/1**



Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços  
Secretaria Especial da Micro e Pequena Empresa  
Departamento de Registro Empresarial e Integração

Nº:

JCDF - SEDDE  
SEDE - JCDF

03/08/2018

18/288.868-1

10 SET 2018

NIRE (da sede ou filial, quando a sede for em outra UF)	Código da Natureza Jurídica	Nº de Matrícula do Agente Auxiliar do Comércio
53201229866	2062	

1 - REQUERIMENTO

ILMO(A). SR.(A) PRESIDENTE DA Junta Comercial do Distrito Federal

Nome: HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA  
(da Empresa ou do Agente Auxiliar do Comércio)

Nº FCN/REMP

requer a V.Sª o deferimento do seguinte ato:

Nº DE VIAS	CÓDIGO DO ATO	CÓDIGO DO QTDE	DESCRIÇÃO DO ATO / EVENTO	DF2201800081278
1	002		ALTERACAO	
	028	1	EXTINCAO DE FILIAL EM OUTRA UF	
	051	1	CONSOLIDACAO DE CONTRATO/ESTATUTO	

BRASILIA

Local

Representante Legal da Empresa / Agente Auxiliar do

Nome: *Gilberto Maia*

Assinatura: *Gilberto Maia*

Telefone de Contato: *(61) 2295-7604*

21 Agosto 2018

Data

2 - USO DA JUNTA COMERCIAL

DECISÃO SINGULAR

DECISÃO COLEGIADA

Nome(s) Empresarial(ais) igual(ais) ou semelhante(s):

SIM

SIM

Processo em Ordem  
À decisão

/ /

Data

NÃO / /

Data

Responsável

NÃO / /

Data

Responsável

Responsável

DECISÃO SINGULAR

- Processo em exigência. (Vide despacho em folha anexa)
- Processo deferido. Publique-se e arquive-se.
- Processo indeferido. Publique-se.

2ª Exigência

3ª Exigência

4ª Exigência

5ª Exigência

12-9-18

Data

Responsável

DECISÃO COLEGIADA

- Processo em exigência. (Vide despacho em folha anexa)
- Processo deferido. Publique-se e arquive-se.
- Processo indeferido. Publique-se.

2ª Exigência

3ª Exigência

4ª Exigência

5ª Exigência

OBSERVAÇÕES

#HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

Protocolo: 18/288.868-1 EM 29/08/2018

*Sául Izidório Vieira*  
SAÚL IZIDORIO VIEIRA  
SECRETÁRIO GERAL

Vogal



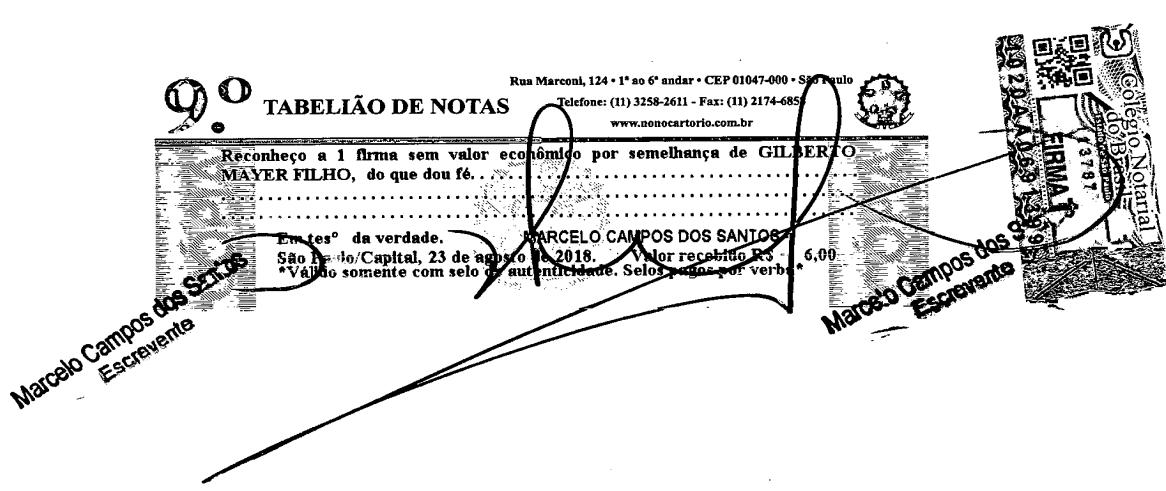
JUNTA COMERCIAL DO DISTRITO FEDERAL  
CERTIFICO O REGISTRO SOB O NRO: 1098829  
EM 12/09/2018 DA EMPRESA: 53201229866-6



Junta Comercial do Distrito Federal

Certifico registro sob o nº 1098829 em 12/09/2018 da Empresa HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, Nire 53201229866 e protocolo 182888681 - 29/08/2018. Autenticação: E2522861F2EE142579A313D2119A9DF25C60B9, Saulo Izidorio Vieira - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jcdf.mdic.gov.br> e informe nº do protocolo 18/288.868-1 e o código de segurança u4mB. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 13/09/2018 por Saulo Izidorio Vieira - Secretário-Geral.

*Sául Izidório Vieira*  
SAÚL IZIDORIO VIEIRA  
SECRETÁRIO GERAL



Junta Comercial do Distrito Federal

Certifico registro sob o nº 1098829 em 12/09/2018 da Empresa HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, Nire 53201229866 e protocolo 182888681 - 29/08/2018. Autenticação: E2522861F2EE142579A313D2119A9DF25C60B9. Saulo Izidorio Vieira - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jcdf.mdic.gov.br> e informe nº do protocolo 18/288.868-1 e o código de segurança u4mB. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 13/09/2018 por Saulo Izidorio Vieira – Secretário-Geral.

Sául Izidório Vieira  
SECRETÁRIO GERAL

pág. 2/13

**HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.**

CNPJ/MF nº. 06.081.203/0001-36

NIRE 53.201.229.866

**27<sup>a</sup> ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL**

Pelo presente instrumento particular, as partes abaixo assinadas:

**ONCO PROD DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES E ONCOLÓGICOS LTDA.**, sociedade empresária limitada, com sede na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Bernardino de Campos, nº. 169, Bairro Campo Belo, CEP 04620-000, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 04.307.650/0001-35, com seus atos constitutivos devidamente arquivados perante a Junta Comercial do Estado de São Paulo ("JUCESP") sob o NIRE 35.229.982.564, neste ato devidamente representada pelo seu administrador, Sr. **Gilberto Mayer Filho**, brasileiro, divorciado, empresário, portador da Cédula de Identidade R.G. nº. 1.229.728 SSP/PR, inscrito no CPF/MF sob o nº. 369.737.429-04, residente e domiciliado na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, com endereço comercial na Rua Olímpíadas, nº. 100, 12º andar, Vila Olímpia, CEP 04551-000; e

**S.C. PARTICIPAÇÕES EMPRESARIAIS LTDA.**, sociedade empresária limitada, com sede na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Olímpíadas, nº. 100, 12º andar, Vila Olímpia, CEP 04551-000, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 05.213.712/0001-02, com seus atos constitutivos devidamente arquivados perante a JUCESP sob o NIRE 35.219.837.341, neste ato devidamente representada pelo seu administrador, Sr. **Gilberto Mayer Filho**, acima qualificado;

1



Junta Comercial do Distrito Federal

Certifico registro sob o nº 1098829 em 12/09/2018 da Empresa HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, Nire 53201229866 e protocolo 182888681 - 29/08/2018. Autenticação: E2522861F2EE142579A313D2119A9DF25C60B9. Saulo Izidorio Vieira - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jcdf.mdic.gov.br> e informe nº do protocolo 18/288.868-1 e o código de segurança u4mB. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 13/09/2018 por Saulo Izidorio Vieira – Secretário-Geral.

SAULO IZIDORIO VIEIRA  
SECRETARIO GERAL

pág. 3/13

únicas sócias representantes da totalidade do capital social da **HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.**, sociedade empresária limitada, com sede na Cidade de Brasília, Distrito Federal, no Setor STRC Trecho 3 Conjunto C Lt 6 Box 03 Bairro Zona Industrial Guara CEP. 71.225-533, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 06.081.203/0001-36, com seus atos constitutivos devidamente arquivados perante a Junta Comercial do Distrito Federal (“JCDF”) sob o NIRE 53.201.229.866 e sua 26ª e última alteração contratual registrada sob o nº. 20170731731 e, sessão de 14 de setembro de 2017, perante a Junta Comercial do Distrito Federal (“Sociedade”);

têm entre si justo e acordado, nos termos do Artigo 1.072, §3º, da Lei nº. 10.406, de 10 de janeiro de 2002, conforme alterada e em vigor, alterar o Contrato Social da Sociedade, de acordo com as cláusulas e condições seguintes:

1. Resolvem as sócias por unanimidade, e sem reservas, extinguir a filial inscrita no CNPJ/MF sob o nº 06.081.203/0002-17, com seus atos constitutivos devidamente arquivados perante a Junta Comercial do Estado de São Paulo (“JUCESP”) sob o NIRE 35.903.610.913 localizada na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua Olimpíadas, 134, Bairro Vila Olímpia, 10º Andar, Sala 101, CEP. 04.551-000, onde eram desenvolvidas atividades de escritório em geral.
2. Em virtude da alteração supramencionada, exclui-se o paragrafo primeiro da Cláusula Quinta do Contrato Social da Sociedade, o qual passa a vigorar com a seguinte redação:

**“CLÁUSULA QUINTA: A sociedade tem sede e foro na Cidade de Brasília, Distrito Federal, no Setor STRC Trecho 3 Conjunto C Lt 6 Box 03 Bairro Zona Industrial Guara CEP. 71.225-533”.**

**Parágrafo Único:**

*Por deliberação de sócios detentores da maioria do capital social, exceto conforme previsto na legislação aplicável, a sociedade*



*pode abrir e fechar filiais, agências ou sucursais, bem como nomear representantes em qualquer localidade do país ou do exterior.*

3. Por fim, tendo em vista as deliberações tomadas acima, resolvem as sócias reformar e renumerar integralmente o Contrato Social da Sociedade que, já refletindo as alterações ora aprovadas, passa a vigorar com a seguinte redação:

**"CONTRATO SOCIAL DA  
HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA"**  
CNPJ/MF nº. 06.081.203/0001-36  
NIRE 53.201.229.866

**CAPÍTULO I – DENOMINAÇÃO, SEDE, OBJETO E DURAÇÃO**

**CLÁUSULA PRIMEIRA:** A sociedade tem por denominação **HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA..**

**CLÁUSULA SEGUNDA:** A sociedade tem finalidade lucrativa e reveste-se pela forma jurídica de sociedade limitada, obedecendo aos preceitos da Lei nº 10.406, de 10 de Janeiro de 2002, que instituiu o Código Civil.

**Parágrafo Único** - A sociedade será regida de acordo com as disposições do presente Contrato Social. Em caso de omissão do mesmo, aplicar-se-ão as disposições legais aplicáveis especificamente às sociedades limitadas previstas na Lei nº. 10.406, de 10.01.2002, conforme alterada, e, subsidiariamente, em caso de omissão, as disposições legais aplicáveis às sociedades por ações previstas na Lei nº. 6.404, de 15.12.1976, conforme alterada.

3



Junta Comercial do Distrito Federal

Certifico registro sob o nº 1098829 em 12/09/2018 da Empresa HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, Nire 53201229866 e protocolo 182888681 - 29/08/2018. Autenticação: E2522861F2EE142579A313D2119A9DF25C60B9. Saulo Izidorio Vieira - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jcdf.mdic.gov.br> e informe nº do protocolo 18/288.868-1 e o código de segurança u4mB. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 13/09/2018 por Saulo Izidorio Vieira – Secretário-Geral.

  
SAÚLO IZIDORIO VIEIRA  
SECRETÁRIO GERAL

pág. 5/13

**CLÁUSULA TERCEIRA:** A responsabilidade de cada sócio é restrita ao valor de suas quotas, mas todos os sócios respondem solidariamente pela integralização do capital social, nos termos do Art. 1052 da Lei nº 10.406 de 10 de Janeiro de 2002.

**CLÁUSULA QUARTA:** A sociedade tem por objetivo social:

- a) Comércio, distribuição, importação e exportação de produtos farmacêuticos, cosméticos, produtos para saúde, aparelhos e equipamentos hospitalares com predominância no comércio atacadista;
- b) Comércio, distribuição, importação e exportação de alimentos para nutrição enteral, suplementos nutricionais e alimentos para fins especiais;
- c) Prestação de serviços de assessoria e gestão empresarial; e
- d) Prestação de serviços de promoção e divulgação de medicamentos junto à classe médica.

**CLÁUSULA QUINTA:** A sociedade tem sede e foro na Cidade de Brasília, Distrito Federal, na Setor STRC Trecho 3 Conjunto C Lt 6 Box 03 Bairro Zona Industrial Guara CEP. 71.225-533.

**Parágrafo Único:** Por deliberação de sócios detentores da maioria do capital social, exceto conforme previsto na legislação aplicável, a sociedade pode abrir e fechar filiais, agências ou sucursais, bem como nomear representantes em qualquer localidade do país ou do exterior.

**CLÁUSULA SEXTA:** A sociedade iniciou suas atividades em 01/12/2003, e foi constituída por prazo indeterminado.



## CAPÍTULO II – DO CAPITAL SOCIAL

**CLÁUSULA SÉTIMA:** O capital social, em moeda nacional, é de R\$ 159.015.303,00 (cento e cinquenta e nove milhões, quinze mil, trezentos e três reais), inteiramente subscrito e integralizado, divididos em 159.015.303 (cento e cinquenta e nove milhões, quinze mil trezentos e três) quotas no valor nominal de R\$ 1,00 (um real) cada uma, ficando assim distribuído entre as sócias:

SÓCIAS	QUOTAS	%	VALOR (R\$)
Onco Prod Distribuidora de Produtos Hospitalares e Oncológicos Ltda.	159.015.302	99,99	159.015.302,00
S.C. Participações Empresariais Ltda.	1	0,01	R\$ 1,00
<b>TOTAL</b>	<b>159.015.303</b>	<b>100%</b>	<b>R\$ 159.015.303,00</b>

**Parágrafo Primeiro:** A responsabilidade dos sócios é restrita ao valor de suas quotas, mas todos respondem solidariamente pela integralização do valor do capital social. Os sócios não respondem pelas obrigações sociais.

## CAPÍTULO III – DA TRANSMISSIBILIDADE DAS QUOTAS

**CLÁUSULA OITAVA:** Nenhum dos sócios poderá ceder, transferir ou de qualquer outra forma alienar qualquer de suas quotas a terceiros sem o prévio consentimento por escrito dos sócios que representem, pelo menos, 75% (setenta e cinco por cento) do capital social da sociedade.

## CAPÍTULO IV – DA CONTINUAÇÃO DA SOCIEDADE

**CLÁUSULA NONA:** A sociedade não se dissolve pela morte, incapacidade ou extinção de qualquer de seus sócios prosseguindo por um prazo de 45 (quarenta e cinco) dias, com seus



herdeiros e sucessores que poderão nomear um representante para tratar de seus interesses perante a sociedade.

**Parágrafo Único:** No caso do(s) sócio(s), que não queira(m) continuar em sociedade com os sucessores, ou ainda que os sucessores não queiram continuar na sociedade, será levantado no prazo de 60 (sessenta) dias, um balanço geral e real da mesma e os direitos e haveres do sócio falecido serão entregues aos herdeiros ou sucessores com o acréscimo de juros de 1% (um por cento) sobre o saldo devedor, da seguinte forma: 20% (vinte por cento) após 180 (cento e oitenta) dias; 30% (trinta por cento) após 360 (trezentos e sessenta) dias e 50% (cinquenta por cento) após 720 (setecentos e vinte) dias, a contar da data do encerramento do balanço, levantando para este fim e a correção monetária que, a época do pagamento for determinada para as obrigações do Tesouro Nacional.

## CAPÍTULO V – DA ADMINISTRAÇÃO, DO USO DA DENOMINAÇÃO SOCIAL E DAS DELIBERAÇÕES SOCIAIS

**CLÁUSULA DEZ:** A administração da sociedade incumbe individualmente ao Sr. Gilberto Mayer Filho, brasileiro, divorciado, empresário, portador da Carteira de Identidade RG nº 1.229.728-SSP/PR, inscrito no CPF/MF sob o nº 369.737.429-04, residente e domiciliado na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, com escritório na Rua Olimpíadas, nº 100, 12º andar, Vila Olímpia, CEP 04.551-000, denominado “Administrador”, cuja remuneração será fixada por acordo entre os sócios e será levada à conta de despesas gerais da sociedade.

**Parágrafo Primeiro:** Caberá ao Administrador, individualmente, ou ao(s) procurador(es) por ele nomeado(s), a prática dos atos necessários ou convenientes à administração da sociedade dispondo para tanto, de todos os poderes necessários para (a) a representação da sociedade em Juízo ou fora dele, ativa ou passivamente, inclusive perante quaisquer



repartições públicas federais, estaduais ou municipais; (b) a administração, a orientação e a direção dos negócios sociais, inclusive a compra, a venda, a troca ou a alienação, por qualquer forma, de bens móveis e imóveis da sociedade, com poderes para determinar os respectivos termos, preços e condições; e (c) a assinatura de quaisquer documentos, mesmo quando importarem em responsabilidades ou obrigações para a sociedade, inclusive escrituras, títulos de dívida, cambiais, cheques, ordens de pagamento e outros.

**Parágrafo Segundo:** As procurações outorgadas pela sociedade o serão pelo Administrador e, além de mencionarem expressamente os poderes conferidos, deverão, com exceção daquelas para fins judiciais, conter um período de validade determinado.

**Parágrafo Terceiro:** Na ausência de determinação de período de validade nas procurações outorgadas pela sociedade, presumir-se-á que as mesmas foram outorgadas pelo prazo de 1 (um) ano. O Sr. Gilberto Mayer Filho, eleito para o cargo de Administrador da Sociedade, declara não estar inciso em qualquer crime, impedimento ou penalidade de lei que o impeça de exercer a atividade mercantil.

**Parágrafo Quarto:** São expressamente vedados, sendo nulos e inoperantes com relação à sociedade, os atos do Administrador, procuradores, empregados ou funcionários que a envolverem em quaisquer obrigações ou responsabilidades relativas a negócios e/ou operações estranhos ao seu objeto social, tais como fianças, avais, endossos ou quaisquer outras garantias em favor de terceiros, exceto (i) no caso de prestação de fianças, avais, endossos ou quaisquer outras garantias em favor das sociedades do grupo empresarial ao qual pertence esta sociedade, que ficam desde já previamente autorizadas ou (ii) nos casos específicos em que tais atos forem previamente aprovados e autorizados por sócios que representem a maioria do capital social da sociedade.



**CLÁUSULA ONZE:** As deliberações sociais serão tomadas pelos sócios detentores de quotas representativas da maioria do Capital Social. Nos atos de representação da sociedade perante terceiros, o Administrador observará as restrições e vedações contidas no presente instrumento.

## **CAPÍTULO VI – DO EXERCÍCIO SOCIAL E DA DESTINAÇÃO DOS LUCROS**

**CLÁUSULA DOZE:** O exercício social terá início em 1º de janeiro e término em 31 de dezembro. Ao final de cada exercício, e relativamente ao mesmo, será levantado um balanço e serão preparadas as demais demonstrações financeiras.

**CLÁUSULA TREZE:** O lucro líquido anualmente apurado pela sociedade terá a destinação que lhe for determinada pelos sócios que representem a maioria do capital social da sociedade, admitida a sua distribuição desproporcional à participação de cada um no capital social da sociedade. Nenhum dos sócios terá direito a qualquer parcela dos lucros até que seja adotada deliberação expressa sobre a sua aplicação.

**Parágrafo Único:** Por deliberação dos sócios que representem a maioria do capital social da sociedade, a sociedade poderá levantar balancetes mensais, trimestrais ou semestrais, distribuindo os lucros então existentes.

## **CAPÍTULO VII – DA EXTINÇÃO E LIQUIDAÇÃO DA SOCIEDADE**

**CLÁUSULA QUATORZE:** Termina a existência da pessoa jurídica pela ocorrência dos fatos previstos em lei como suficientes para ocasionar sua dissolução, de pleno direito ou contenciosa ou por resolução dos sócios que representem, pelo menos, 75% (setenta e cinco por cento) do capital social da sociedade.



**CLÁUSULA QUINZE:** Declarada ou decretada a dissolução, o administrador convocará uma reunião extraordinária de cotistas, por carta com recibo na cópia ou, por carta remetida com AR (Aviso de Recebimento), expedida com antecedência mínima de 10 (dez) dias, a fim de que a assembleia de cotistas eleja um liquidante para efetuar a liquidação do patrimônio social. Pagas as dívidas passivas e cobradas as ativas, convocará o liquidante outra reunião para aprovar ou rejeitar o plano de partilha, entregando-se a cada sócio os valores apurados na proporção de suas quotas.

### **CAPÍTULO VIII – ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL**

**CLÁUSULA DEZESSEIS:** O presente Contrato Social poderá ser livremente alterado a qualquer tempo, sendo lícita a exclusão de qualquer sócio por justa causa, mediante deliberação dos sócios que representem a maioria do capital social da sociedade.

### **CAPÍTULO IX – FORO**

**CLÁUSULA DEZESSETE:** Fica eleito, desde já, para todas as questões oriundas do presente Contrato Social, o foro da Cidade de Brasília, Distrito Federal, com renúncia expressa a qualquer outro por mais privilegiado que seja.

### **CAPÍTULO X – DISPOSIÇÕES GERAIS**

**CLÁUSULA DEZOITO:** A sociedade se obriga a contratar um farmacêutico para a sua sede e para cada uma de suas filiais, o(s) qual(is) deverá(ão) se responsabilizar pela parte técnica de cada um desses estabelecimentos.

**CLÁUSULA DEZENOVE:** O Administrador declara que não está impedido de exercer a administração de sociedades, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrar sob os efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a





cargos públicos; ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, fé pública, ou a propriedade."

E, por estarem assim justas e contratadas, as partes assinam o presente instrumento em 3 (três) vias de igual teor e forma, na presença de 2 (duas) testemunhas.

Brasília, 09 de Agosto de 2018.

Sócias:

  
\_\_\_\_\_  
**ONCO PROP DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES E ONCOLÓGICOS LTDA.**  
Por: Gilberto Mayer Filho  
Cargo: Administrador  


  
\_\_\_\_\_  
**S.C. PARTICIPAÇÕES EMPRESARIAIS LTDA.**  
Por: Gilberto Mayer Filho  
Cargo: Administrador  


Testemunhas:

1.   
Nome: Amanda A. V. F. Cunha  
RG nº.: RG: 37.136.920-4  
CPF/MF nº.: CPF: 397.762.948-47

2.   
Nome: Christianne N. Carnaval  
RG nº.: RG: 24.171.259-2  
CPF/MF nº.: CPF: 250.453.848-83

Visto do Advogado:

  
\_\_\_\_\_  
HELENA AKIKO FUJINAKA  
OAB/SP nº. 138.162



**9.º**

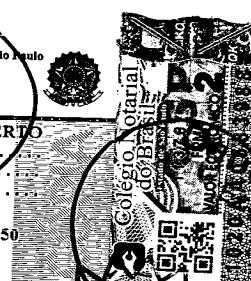
**TABELIÃO DE NOTAS**

Rua Marconi, 124 • 1º ao 6º andar • CEP 01047-000 • São Paulo  
Telefone: (11) 3258-2611 - Fax: (11) 2174-6858  
[www.nonocartorio.com.br](http://www.nonocartorio.com.br)

Reconheço as 2 firmas com valor econômico por semelhança de GILBERTO  
MAYER FILHO (2 vezes), do que dou fé.

Em testemunha da verdade.  
MARCELO CAMPOS DOS SANTOS.  
São Paulo/Capital, 13 de agosto de 2018. Valor recebido R\$ 18,50  
\*Valido somente com selo de autenticidade. Selos pagos por verba\*

*Daniel Ignácio*  
Escrevente



*Saulo Ignácio*  
Saulo Ignácio  
Escrevente



Junta Comercial do Distrito Federal

Certifico registro sob o nº 1098829 em 12/09/2018 da Empresa HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, Nire 53201229866 e protocolo 182888681 - 29/08/2018. Autenticação: E2522861F2EE142579A313D2119A9DF25C60B9, Saulo Izidório Vieira - Secretário-Geral. Para validar este documento, acesse <http://jcdf.mdic.gov.br> e informe nº do protocolo 18/288.868-1 e o código de segurança u4mB. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 13/09/2018 por Saulo Izidório Vieira – Secretário-Geral.

*Saulo Izidório Vieira*  
SAULO IZIDORIO VIEIRA  
SECRETARIO GERAL



## PROCURAÇÃO

### OUTORGANTE:

**HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.**, com sede na STRC/S, Trecho 3 – conjunto C, s/n, Lote 06, Box 3 – Zona Industrial Guara – Brasília – DF – CEP 71225-533, inscrita no CNPJ/MF sob o nº. 06.081.203/0001-36, neste ato representada por seu administrador, o Sr. **GILBERTO MAYER FILHO**, brasileiro, divorciado, empresário, portador da Cédula de Identidade RG nº. 1.229.728 SSP-PR, inscrito no CPF/MF sob o nº. 369.737.429-04, com domicílio profissional na Rua Olímpíadas, 100 - 12º Andar - Vila Olímpia – SP – SP – CEP 04551-000.

### OUTORGADOS:

**SÉRGIO MARCONDES MONTEIRO CHIBANTE**, brasileiro, solteiro, Diretor Comercial, portador da Cédula de Identidade RG nº. 080469752, inscrito no CPF/MF sob o nº. 960.872.267-53, **EDIR SANTIAGO DE PAULA**, brasileiro, casado, gerente de licitações, portador da Cédula de identidade RG nº. 28.061.906-6 SSP-SP, inscrito no CPF sob o nº. 291.560.518-16, **MARIANA LUCCI DE OLIVEIRA**, brasileira, solteira, coordenadora de licitações, portadora da Cédula de Identidade RG nº. 28.797.194-6 SSP-SP, inscrito no CPF/MF sob o nº. 269.059.828-06, **FLÁVIA PEREIRA SOUZA MACEDO**, brasileira, casada, coordenadora de licitações, portadora da Cédula de Identidade RG nº. 30.211.931-0, inscrito no CPF/MF sob o nº. 333.832.238-09, todos com domicílio profissional na Rua Olímpíadas, 100 - 12º Andar - Vila Olímpia - São Paulo - SP, telefone (11) 2185-7500 e endereço eletrônico [licitacoes@oncoprod.com.br](mailto:licitacoes@oncoprod.com.br).

### PODERES:

Outorgando-lhes poderes específicos para representar a OUTORGANTE, perante as repartições públicas federais, estaduais, municipais, sociedades de economia mista, fundações, autarquias e órgãos estatais, podendo para tanto, os referidos OUTORGADOS, em especial no que se refere a processos licitatórios, formular impugnações, interpor recursos, renunciar ao direito de recursos, ofertar lances, debater cláusulas contratuais, bem como rubricar e assinar todos e quaisquer documentos indispensáveis ao cumprimento e desempenho do presente mandato, enfim, praticar todos e demais atos necessários e implícitos ao fiel, perfeito e cabal desempenho do presente processo, podendo substabelecer através de instrumento particular.

É facultado à Outorgante revogar os poderes, ora conferidos, a qualquer tempo, ficando, contudo, seu termo condicionado à vigência do contrato de trabalho que vincula o Outorgado à Outorgante, cuja rescisão cancela automaticamente os poderes deste instrumento, ficando expressamente ratificados todos os atos praticados anteriormente pelo Outorgado, em nome e defesa da Outorgante.

### VALIDADE:

Esta procuração revoga as anteriores e vigorará até 30 de junho de 2020.

São Paulo, 01 de dezembro de 2019.

TABELIÃO 9º

**HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.**  
Gilberto Mayer Filho

**9º**

**TABELÃO DE NOTAS**

Rua Marconi, 124 • 1º ao 6º andar • CEP 01012-000 • São Paulo  
Telefone: (11) 3258-1611 • Fax: (11) 3253-4858  
[www.notariatoorlu.com.br](http://www.notariatoorlu.com.br)

Reconheço a 1 firma com valor econômico por semelhança  
de GILBERTO MAYER FILHO, do que dou fé.

Eu fui da verdade.  
MARCELO CAMPOS DOS SANTOS  
São Paulo/Capital, 20 de dezembro de 2019. Valor recebido R\$ 9,50  
Assinado correntemente com selo de autenticidade. Selos pagos por mim\*



RAFAEL KECK PRUDENTE  
Escritório Autorizado





**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<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> Instâncias

**CERTIFICAMOS** que, após consulta aos registros eletrônicos de distribuição de ações de falências e recuperações judiciais disponíveis até 18/02/2020, **NADA CONSTA** contra o nome por extenso e CPF/CNPJ de:

**HOSP - LOG COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**

06.081.203/0001-36

### 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](http://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](http://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: 18/02/2020

Selo digital de segurança: **2020.CTD.7320.1C61.KPIX.IQ89.MEV1**

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

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

Versão: 7.0.1

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE	CNPJ
53201229866	06.081.203/0001-36

NOME EMPRESARIAL

HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO
Livro Diário	01/01/2019 a 31/12/2019
NATUREZA DO LIVRO	NÚMERO DO LIVRO
Livro Diário	37

IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH)

88.E9.4E.A1.82.0A.82.09.1A.0A.04.4A.7E.22.B0.56.EC.33.07.6B

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Contador	27777000870	CARLOS PAULO SOUZA DOS ANJOS:27777000870	1287494044290515413	13/03/2019 a 13/03/2022	Não
Administrador	36973742904	GILBERTO MAYER FILHO:36973742904	1287492949024937775	17/04/2018 a 06/04/2021	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

88.E9.4E.A1.82.0A.82.09.1A.0A.04.4A.  
7E.22.B0.56.EC.33.07.6B-2

Escruturação recebida via Internet  
pelo Agente Receptor SERPRO

em 23/03/2020 às 18:55:17

BC.44.BC.CF.0B.15.F2.B7  
E7.C1.F3.8D.8B.B6.D0.6D

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.

O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL FOI CONFERIDO COM O ORIGINAL E ASSINADO DIGITALMENTE POR RICARDO ALEXANDRE DE ALCANTARA, EM 7/5/2020, ÀS 12:0, NOS TERMOS DA MEDIDA PROVISÓRIA N. 2.200-2 DE 24 DE AGOSTO DE 2001. SUA AUTENTICIDADE DEVERÁ SER CONFIRMADA NO ENDEREÇO ELETRÔNICO WWW.CENAD.ORG.BR/AUTENTICIDADE. O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL PODE SER CONVERTIDO EM PAPEL POR MEIO DE AUTENTICAÇÃO NO TABELOIONATO DE NOTAS (ITENS 205 e 206, CAP. XIV, NSCGJSP).

# TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO



Entidade: HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

Período da Escrituração: 01/01/2019 a 31/12/2019 CNPJ: 06.081.203/0001-36

Número de Ordem do Livro: 37

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2019 a 31 de Dezembro de 2019

## TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA
NIRE	53201229866
CNPJ	06.081.203/0001-36
Número de Ordem	37
Natureza do Livro	Livro Diário
Município	Brasília
Data do arquivamento dos atos constitutivos	12/01/2004
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2019
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2267790

## TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA
Natureza do Livro	Livro Diário
Número de ordem	37
Quantidade total de linhas do arquivo digital	2267790
Data de inicio	01/01/2019
Data de término	31/12/2019

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 88.E9.4E.A1.82.0A.82.09.1A.0A.04.4A.7E.22.B0.56.EC.33.07.6B-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 7.0.1 do Visualizador

Página 1 de 1

O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL FOI CONFERIDO COM O ORIGINAL E ASSINADO DIGITALMENTE POR RICARDO ALEXANDRE DE ALCANTARA , EM 7/5/2020, ÀS 12:0, NOS TERMOS DA MEDIDA PROVISÓRIA N. 2.200-2 DE 24 DE AGOSTO DE 2001 " SUA AUTENTICIDADE DEVERÁ SER CONFIRMADA NO ENDEREÇO ELETRÔNICO WWW.CENAD.ORG.BR/AUTENTICIDADE.O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL PODE SER CONVERTIDO EM PAPEL POR MEIO DE AUTENTICAÇÃO NO TABELIONATO DE NOTAS (ITENS 205 e 206, CAP. XIV, NSCGJSP).

# BALANÇO PATRIMONIAL



Entidade: HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

Período da Escrituração: 01/01/2019 a 31/12/2019

CNPJ: 06.081.203/0001-36

Número de Ordem do Livro: 37

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2019 a 31 de Dezembro de 2019

O PRESENTE DOCUMENTO Foi CONFERIDO, FOI ASSINADO DIGITALMENTE, E SEU AUTENTICIDADE FOI VERIFICADA PELA NSCGSP, CAP. XIV, 206.

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
A T I V O		R\$ 263.256.930,77	R\$ 441.836.921,88
ATIVO CIRCULANTE		R\$ 259.828.068,16	R\$ 436.559.830,88
DISPONÍVEL		R\$ 2.664.775,80	R\$ 6.764.332,55
CAIXA		R\$ 500,00	R\$ 500,00
BANCOS CONTA MOVIMENTO		R\$ 2.664.275,80	R\$ 237.240,09
BANCOS - APLICAÇÕES FINANCEIRAS		R\$ 0,00	R\$ 6.526.913,66
CRÉDITOS		R\$ 147.023.885,67	R\$ 290.311.024,88
DUPLICATAS A RECEBER		R\$ 132.333.570,56	R\$ 276.508.266,00
ADIANTAMENTO A EMPREGADOS		R\$ 30.281,74	R\$ 35.561,12
ADIANTAMENTOS A FORNECEDORES		R\$ 2.672.475,44	R\$ 0,00
IMPOSTOS A RECUPERAR		R\$ 11.987.557,93	R\$ 13.766.891,01
ESTOQUES		R\$ 110.112.588,11	R\$ 139.443.772,33
ESTOQUES DE MERC.TRIB. PARA REVENDA-ATACADO		R\$ 110.112.588,11	R\$ 139.443.772,33
DESPESAS DO EXERCÍCIO SEGUINTE		R\$ 26.818,58	R\$ 31.883,68
DESPESAS DO EXERCÍCIO SEGUINTE		R\$ 26.818,58	R\$ 31.883,68
DIREITOS REALIZÁVEIS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
OUTRAS CONTAS A RECEBER		R\$ 0,00	R\$ 8.952,99
OUTRAS CONTAS A RECEBER		R\$ 0,00	R\$ 8.952,99
DIVIDENDOS E JCP A RECEBER		R\$ 0,00	R\$ 0,00
ATIVOS MANTIDOS PARA VENDA		R\$ 0,00	R\$ 0,00
ATIVO NÃO CIRCULANTE		R\$ 3.428.862,61	R\$ 5.277.100,00
CRÉDITOS NÃO CIRCULANTE		R\$ 73.587,73	R\$ 1.964.955,11
CRÉDITOS DE VALORES A RECEBER A LONGO PRAZO		R\$ 73.587,72	R\$ 1.964.955,11
TRIBUTOS DIFERIDOS		R\$ 0,01	R\$ 0,03
INVESTIMENTOS		R\$ 0,00	R\$ 0,00
IMOBILIZADO		R\$ 2.609.054,24	R\$ 2.954.365,33
IMOBILIZADO TANGÍVEL		R\$ 5.827.034,38	R\$ 6.599.415,83
(-) (-) DEPRECIAÇÕES E/OU AMORTIZAÇÕES ACUMULADAS		R\$ (3.217.980,14)	R\$ (3.645.088,86)
INTANGÍVEL		R\$ 746.220,64	R\$ 357.769,96
INTANGÍVEL		R\$ 3.698.631,71	R\$ 3.698.631,71
(-) (-) AMORTIZAÇÕES ACUMULADAS		R\$ (2.952.411,07)	R\$ (3.340.891,86)
P A S S I V O		R\$ 263.256.930,77	R\$ 441.836.921,88
PASSIVO CIRCULANTE		R\$ 189.482.647,65	R\$ 350.073.711,81
OBRIGAÇÕES COMERCIAIS		R\$ 182.797.157,00	R\$ 340.948.522,99
FORNECEDORES		R\$ 182.797.157,00	R\$ 340.948.522,99
OBRIGAÇÕES FISCAIS		R\$ 3.249.161,50	R\$ 5.486.630,05
IMPOSTOS, TAXAS E CONTRIBUIÇÕES A PAGAR		R\$ 3.249.161,51	R\$ 5.486.630,05
(-) IMPOSTOS PARCELADOS		R\$ (0,01)	R\$ (0,01)
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS		R\$ 576.359,71	R\$ 580.366,06
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS A PAGAR		R\$ 576.359,71	R\$ 580.366,06
OUTRAS OBRIGAÇÕES		R\$ 2.859.969,44	R\$ 3.057.711,81
OUTRAS OBRIGAÇÕES		R\$ 2.859.969,44	R\$ 3.057.711,81
(-) DIVIDENDOS E JCP A PAGAR		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
PASSIVO NÃO CIRCULANTE		R\$ 746.712,87	R\$ 518.705,07
(-) CREDORES A LONGO PRAZO		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
PROVISÕES		R\$ 746.712,87	R\$ 518.705,07
PROVISÕES PARA CONTINGÊNCIAS		R\$ 746.712,87	R\$ 518.705,07
(-) CARGA DE SALDO		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
(-) CARGA DE SALDO		R\$ (0,00)	R\$ (0,00)
PATRIMONIO LÍQUIDO		R\$ 73.027.570,25	R\$ 91.244.965,80
PATRIMONIO LÍQUIDO		R\$ 73.027.570,25	R\$ 91.244.965,80
CAPITAL E RESERVAS		R\$ 73.027.570,25	R\$ 91.244.965,80
CAPITAL PRÓPRIO		R\$ 159.015.303,00	R\$ 159.015.333,00
RESERVA DE LUCROS		R\$ 8.727.239,26	R\$ 8.727.239,26
(-) LUCROS (PREJUÍZOS) ACUMULADOS		R\$ (55.330.622,17)	R\$ (37.113.226,00)
(-) AJUSTES EXERCÍCIOS ANTERIORES		R\$ (39.384.349,84)	R\$ (39.384.349,84)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 88.E9.4E.A1.82.0A.82.09.1A.0A.04.4A.7E.22.B0.56.EC.33.07.6B-2, 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: HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

Período da Escrituração: 01/01/2019 a 31/12/2019

CNPJ: 06.081.203/0001-36

Número de Ordem do Livro: 37

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2019 a 31 de Dezembro de 2019

Descrição	Nota	Valor Inicial	Valor Final
RESULTADO LIQUIDO DO EXERCÍCIO		R\$ (0,00)	R\$ 18.217.394,75
RECEITA OPERACIONAL LIQUIDA		R\$ (0,00)	R\$ 1.039.722.036,85
RECEITA OPERACIONAL BRUTA		R\$ (0,00)	R\$ 1.227.181.747,94
VDAS/SERVICOS		R\$ (0,00)	R\$ 1.227.181.747,94
VENDA DE MERCADORIAS ATACADO		R\$ (0,00)	R\$ 1.227.181.747,94
(-) DEDUÇÕES DE VENDA		R\$ (0,00)	R\$ (187.459.711,05)
(-) IMPOSTOS SOBRE VENDA		R\$ (0,00)	R\$ (173.749.213,58)
(-) DEVOLUÇÃO DE MERCADORIAS		R\$ (0,00)	R\$ (10.928.415,09)
(-) OUTRAS DEDUÇÕES		R\$ (0,00)	R\$ (2.782.082,38)
(-) CUSTOS OPERACIONAIS		R\$ (0,00)	R\$ (1.007.966.803,51)
(-) CUSTOS COMERCIAIS		R\$ (0,00)	R\$ (1.007.966.803,51)
(-) CUSTOS DAS MERCADORIAS VENDIDAS		R\$ (0,00)	R\$ (1.007.102.838,09)
(-) PERDAS DE ESTOQUE		R\$ (0,00)	R\$ (863.965,42)
(-) RECEITAS (DESPESAS) OPERACIONAIS		R\$ (0,00)	R\$ (13.537.838,65)
(-) DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO GERAL		R\$ (0,00)	R\$ (13.960.428,16)
(-) DESPESAS COM PESSOAL		R\$ (0,00)	R\$ (2.140.021,96)
(-) DESPESAS DE CONSUMO		R\$ (0,00)	R\$ (1.403.991,01)
(-) DESPESAS DE CONSERVAÇÃO/BENS		R\$ (0,00)	R\$ (291.358,62)
(-) DESPESAS GERAIS		R\$ (0,00)	R\$ (10.102.086,84)
(-) DESPESA NÃO DEDUTÍVEIS DO IR		R\$ (0,00)	R\$ (50.222,00)
(-) SERVIÇOS DE TERCEIROS C/ PREST.		R\$ (0,00)	R\$ (22.919,51)
MÃO DE OBRA		R\$ (0,00)	R\$ (22.919,51)
(-) OUTRAS DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (0,00)	R\$ (1.589.141,59)
(-) DESPESAS TRIBUTÁRIAS		R\$ (0,00)	R\$ (56.380,49)
(-) ENCARGOS DE DEPRECIAÇÕES		R\$ (0,00)	R\$ (401.203,85)
(-) ENCARGOS DE AMORTIZAÇÕES		R\$ (0,00)	R\$ (459.629,79)
DESPESAS COM PROVISÕES		R\$ (0,00)	R\$ 602.459,77
PERDAS		R\$ (0,00)	R\$ 458.473,18
(-) RECEITAS/CUSTOS E PERDAS DE CAPITAL		R\$ (0,00)	R\$ (205,18)
(-) OUTRAS DESPESAS OPERACIONAIS		R\$ (0,00)	R\$ (1.732.655,18)
RECEITAS OPERACIONAIS		R\$ (0,00)	R\$ 635.308,63
RECEITAS DIVERSAS		R\$ (0,00)	R\$ 667.683,63
(-) OUTRAS RECEITAS		R\$ (0,00)	R\$ (32.375,00)
RESULTADO FINANCEIRO LÍQUIDO		R\$ (0,00)	R\$ 1.376.422,47
(-) DESPESAS FINANCEIRAS		R\$ (0,00)	R\$ (59.867,79)
RECEITAS FINANCEIRAS		R\$ (0,00)	R\$ 1.436.290,26
IMPOSTOS SOBRE A RENDA E CONTR. SOCIAL		R\$ (0,00)	R\$ 0,00
PROVISÕES		R\$ (0,00)	R\$ 0,00
TRIBUTOS DIFERIDOS		R\$ (0,00)	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 88.E9.4E.A1.82.0A.82.09.1A.0A.04.4A.7E.22.B0.56.EC.33.07.6B-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 7.0.1 do Visualizador

Página 1 de 1

O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL Foi CONFIRMADO COM O ORIGINAIS ASSINADO DIGITALMENTE POR RICARDO ALEXANDRE DE ALCANTARA, EM 7/5/2020, AS 11:20, NOS TERMOS DA MEDIDA PROVISÓRIA N. 2.200-2 DE 24 DE AGOSTO DE 2001., SUA AUTENTICIDADE DEVERÁ SER CONFIRMADA NO ENDEREÇO ELETRÔNICO WWW.CENAD.ORG.BR/AUTENTICIDADE.O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL PODE SER CONVERTIDO EM PAPEL POR MEIO DE AUTENTICAÇÃO NO TABELIONATO DE NOTAS (ITENS 205 e 206, CAP. XIV, NSCGJSP).

**HOSPLAG COM. PROD. DE PRODUTOS HOSPITALARES**  
**LTD.**

**CNPJ-MF: 06.081.203/0001-36**  
**BALANÇETO DE VERIFICAÇÃO EM 31 DE DEZEMBRO DE 2019**  
**ANÁLISE ECONÔMICO - FINANCEIRA**

A situação financeira da licitante será auferida por meio dos índices de:  
 Liquidez Corrente = (LC)  
 Índice de Liquidez Geral = (LG)  
 Liquidez Seca = (LS)  
 Solvência Geral = (SG)

**DEZEMBRO/2019**

ÍNDICE	FÓRMULA	VALORES	2019
<b>LC</b>	Ativo Circulante	436.560	1,25
	Passivo Circulante	350.074	
<b>ILG</b>	Ativo Circulante + Realizável à Longo Prazo	438.525	1,25
	Passivo Circulante + Não-Circulante	350.593	
<b>SG</b>	Ativo Total	441.837	1,26
	Passivo Circulante + Não-Circulante	350.593	

Carlos Paulo dos Anjos  
 Gerente de Contabilidade  
 CRC - 1SP 220370/O-8

Mariana Lucci de Oliveira  
 Coordenadora de Licitações  
 RG: 28.797.194-6  
 CPF: 269.059.828-06

**HospLog Com. Prod. de Produtos Hospitalares LTDA**

Rua: 3100 - Bloco 3 - Conjunto 1 - Lote 6 - Bairro: Zona Industrial Brasília - DF - CEP: 71225-533  
 Tel: (61) 2185-3137 - E-mail: licitacao@oncoprod.com.br  
 CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: DF 1.518.000.0173



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA  
**CERTIDAO DE REGULARIDADE**



# 2019

CADASTRADO NO CRF SOB No	REGIONAL	VALIDADE	ROTA	AUTENTICAÇÃO
08/000224	DF	31/03/2020		244fc072ca29

RAZÃO/DENOMINAÇÃO SOCIAL
HOSP-LOG COM DE PROD HOSPITALARES LTDA

NOME FANTASIA
HOSP-LOG

TIPO DE ESTABELECIMENTO	NATUREZA DE ATIVIDADE
OUTRAS DISTRIBUIDORAS	DISTRIBUIDORA

ENDERECO	CNPJ
ST STRC TRECHO 03 CJ C LT 06 BOX 03	06.081.203/0001-36

LOCALIDADE	CIDADE
GUARÁ	BRASÍLIA/DF

## HORÁRIO FUNCIONAMENTO

DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO
*****	09:00 as 12:00	*****				
*****	14:00 as 19:00	*****				

## RESPONSÁVEL(S) TÉCNICO(S)

TIPO	INSCRIÇÃO	NOME					FUNÇÃO	SITUAÇÃO
F	3816	ROBERTO SOARES GUIMARAES					DIRETOR TÉCNICO	CONTRATADO
	DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO	
	*****	09:00 AS 12:00	09:00 AS 12:00	09:00 AS 12:00	09:00 AS 12:00	09:00 AS 12:00	*****	
	*****	14:00 AS 19:00	14:00 AS 19:00	14:00 AS 19:00	14:00 AS 19:00	14:00 AS 19:00	*****	

Brasília/DF, 05 de Fevereiro de 2019.

GILCILENE MARIA DOS SANTOS EL CHAER  
PRESIDENTE DO CRF/DF



ESTA CERTIDAO 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 Drogaria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelo(s) Farmacêutico(s) Responsável(is) Técnico(s), de acordo com os artigos 2o, 3o Caput, 5o, 6o Inciso I, todas da Lei 13.021/14. Por ocasião de mudanças no quadro de assistência farmacêutica, este documento deverá ser retirado pelo Responsável Técnico interessado e encaminhado para o respectivo CRF para as devidas alterações.

**ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA**

Atestamos que a empresa **HOSP LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**, com sede à ST STRC TRECHO 3 CONJUNTO C, S/N - LOTE 6 BOX 03 - ZONA INDUSTRIAL (GUARA) - CEP: 71.225-533 - BRASILIA/DF, inscrita no CNPJ sob o nº 06.081.203/0001-36, forneceu à esta Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde, os medicamentos, conforme abaixo discriminados:

NOTA FISCAL	EMISSÃO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	QUANTIDADE
521180	15/01/2019 00:00	FAMPYRA 10 MG C 56 COM REVEST	COMP/CAPSULA	7896
565335	05/08/2019 00:00	LOSEC MUPS 20MG CX 28COMP REV	COMP/CAPSULA	1064
579026	01/10/2019 00:00	NORDITROPIN NORDIFL 5MG INJ C5	FRASCO AMPOLA	460
565335	05/08/2019 00:00	SEROQUEL XRO 200MG 30COMP REV C1	COMP/CAPSULA	1080
533826	28/03/2019 00:00	TECFIDERA 240MG 56 CAP LIB RET	COMP/CAPSULA	3136
560875	17/07/2019 00:00	ZAVESCA 100 MG CX. C 90CAP	COMP/CAPSULA	5400
560874	17/07/2019 00:00	ZAVESCA 100 MG CX. C 90CAP	COMP/CAPSULA	5490

Declaramos que a empresa em questão, cumpriu todas as condições estabelecidas quanto à entrega, tipo, quantidade e qualidade dos produtos, de forma satisfatória, não havendo em nossos registros nada que a desabone.

Por ser verdade, firmamos o presente atestado.

São Paulo, 11 de outubro de 2019

  
**ANA KELLY CORREIA DE BARROS**  
 Diretor Técnico II  
 CAMGC/ GGDM/ CAF

24º O. R. C. P. H - Subd. Indianópolis  
**IRACEMA BOQUETTI MEROLA - OFICIAL**,  
 Av. dos Eucaliptos, 2900 - 04517-050 - Tel: 5543-1519  
**AUTENTICAÇÃO** - Autentico a presente  
 cópia reorográfica conforme o original  
 que lhe serve de fundamento. Eu que dou fé.

S.P. 11/10/2019



COORDENADORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

## ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos que a empresa **HOSP LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**, com sede à ST STRC TRECHO 3 CONJUNTO C, S/N - LOTE 6 BOX 03 - ZONA INDUSTRIAL (GUARA) - CEP: 71.225-533 - BRASILIA/DF, inscrita no CNPJ sob o nº 06.081.203/0001-36, forneceu à esta Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde, os medicamentos, conforme abaixo discriminados:

NOTA FISCAL	EMISSÃO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	QUANTIDADE
521180	15/01/2019 00:00	FAMPYRA 10 MG C 56 COM REVEST	COMP/CAPSULA	7896
565335	05/08/2019 00:00	LOSEC MUPS 20MG CX 28COMP REV	COMP/CAPSULA	1064
579026	01/10/2019 00:00	NORDITROPIN NORDIFL 5MG INJ C5	FRASCO AMPOLA	460
565335	05/08/2019 00:00	SEROQUEL XRO 200MG 30COMP REV C1	COMP/CAPSULA	1080
533826	28/03/2019 00:00	TECFIDERA 240MG 56 CAP LIB RET	COMP/CAPSULA	3136
560875	17/07/2019 00:00	ZAVESCA 100 MG CX. C 90CAP	COMP/CAPSULA	5400
560874	17/07/2019 00:00	ZAVESCA 100 MG CX. C 90CAP	COMP/CAPSULA	5490

Declaramos que a empresa em questão, cumpriu todas as condições estabelecidas quanto à entrega, tipo, quantidade e qualidade dos produtos, de forma satisfatória, não havendo em nossos registros nada que a desabone.

Por ser verdade, firmamos o presente atestado.

São Paulo, 11 de outubro de 2019

  
**ANA KELLY CORREIA DE BARROS**  
 Diretor Técnico II  
 CAMGC/ GGDM/ CAF

24º O. R. C. P. H - Subd. Indianópolis  
 IRACEMA BOQUETTI MEROLA - OFICIAL  
 Av. dos Eucaliptos, 2900 - 04517-050 - Tel: 5543-1519  
 AUTENTICAÇÃO - Autentico a presente  
 cópia fotográfica conforme o original  
 que lhe serve de base. Eu que dou fé.

S.P. 11/10/2019



COORDENADORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

# CERTIFICADO DE LICENCIAMENTO

Data de Emissão do Documento: 18/10/2017 15:09:47

## DADOS DA EMPRESA

Nome da empresa:	HOSP - LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA		
CNPJ da sede	06.081.203/0001-36	NIRE da sede (matriz):	53 2 0122986-6
Natureza Jurídica:	SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA		
Porte da Empresa:	Normal	NIRE do	53 2 0122986-6
Endereço:	SETOR STRC TRECHO 3 CONJUNTO C LT 6 BOX 03 ZONA INDUSTRIAL GUARÁ , BRASILIA, DF		

## PARECER DE VIABILIDADE

Inscrição	IPTU-30385164	Protocolo RLE:	20171501494531
Endereço	SETOR STRC TRECHO 3 CONJUNTO C LT 6 BOX 03 ZONA INDUSTRIAL GUARÁ , Setor de Indústria e Abastecimento - SIA, BRASILIA, DF		
Área do estabelecimento (em	697.08		

### Atividade 1:

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

#### Restrições de operação:

Não há

### Atividade 2:

4644-3/02-Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso veterinário

#### Restrições de operação:

Não há

### Atividade 3:

4645-1/01-Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios

#### Restrições de operação:

Não há

### Atividade 4:

4646-0/01-Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria

#### Restrições de operação:

Não há

### Atividade 5:

4771-7/01-Comércio varejista de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas

#### Restrições de operação:

Não há

**Atividade 6:**

4772-5/00-Comércio varejista de cosméticos, produtos de perfumaria e de higiene pessoal

**Restrições de operação:**

Não há

**Atividade 7:**

7020-4/00-Atividades de consultoria em gestão empresarial, exceto consultoria técnica específica

**Restrições de operação:**

Não há

**Atividade 8:**

9609-2/99-Outras atividades de serviços pessoais não especificadas anteriormente

**Restrições de operação:**

Não há

## LICENÇAS DO ESTABELECIMENTO/EMPRESA

<b>Endereço:</b>	SETOR STRC TRECHO 3 CONJUNTO C LT 6 BOX 03 ZONA INDUSTRIAL GUARÁ , BRASILIA, DF		
<b>CNPJ:</b>	06.081.203/0001-36	<b>NIRE:</b>	53 2 0122986-6

## AGEFIS DF

**Atividade:**

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

**Número da Licença:**

20171401500467

**Data de Emissão:**

03/10/2017 11:53:01

**Tipo da licença:**

Licença de Funcionamento - MUNICIPAL

**Validade da Licença:**

03/10/2022

**Protocolo RLE:**

20171401500467

**Situação Atual:**

Ativa

**Licença emitida por:**

RLE

**Regra aplicável a:**

Estabelecimento

**Declarações de Licenciamento:**

Declaro que o estabelecimento atende aos parâmetros de acessibilidade estabelecidos quanto a calçada circundante, ao acesso ao estabelecimento, à circulação interna e ao(s) sanitário(s) e que as demais normas de acessibilidade serão atendidas, de acordo com o tipo de atividade a ser desenvolvida, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e regulamentações.

Declaro que efetuarrei o recolhimento da Taxa de Funcionamento do Estabelecimento - TFE, nos termos da Lei nº 783/2008 e que não consta nenhum débito junto à AGEFIS. Para consulta de débitos junto à AGEFIS, utilizar o link [http://www.agefis.df.gov.br/segunda\\_via/list\\_form](http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form).

Declaro estar ciente de que deverei assegurar à pessoa com deficiência visual o direito de ingressar e permanecer, acompanhado de seu cão guia, em qualquer local público ou privado, em qualquer meio de transporte e estabelecimento comercial ou industrial, de serviços e de saúde, observadas as condições definidas na Lei nº 2.996/2002.

Declaro estar ciente de que devo cumprir as normas de limpeza urbana relativas à segregação, armazenamento externo, acondicionamento, coleta, transporte e destinação final de resíduos sólidos em área pública, nos termos da Lei Federal nº 12.305/2010, Leis Distritais nº 5.418/2014, 4.464/2010 e 972/1995.

Declaro estar ciente de que a numeração predial/endereçamento deverá ser afixada no local antes do início das atividades do estabelecimento.

<b>Atividade:</b> 4645-1/01-Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios	<b>Tipo da licença:</b> Licença de Funcionamento - MUNICIPAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2022	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
Declaro que o estabelecimento atende aos parâmetros de acessibilidade estabelecidos quanto a calçada circundante, ao acesso ao estabelecimento, à circulação interna e ao(s) sanitário(s) e que as demais normas de acessibilidade serão atendidas, de acordo com o tipo de atividade a ser desenvolvida, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e regulamentações.		
Declaro que efetuaréi o recolhimento da Taxa de Funcionamento do Estabelecimento - TFE, nos termos da Lei nº 783/2008 e que não consta nenhum débito junto à AGEFIS. Para consulta de débitos junto à AGEFIS, utilizar o link <a href="http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form">http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form</a> .		
Declaro estar ciente de que deverei assegurar à pessoa com deficiência visual o direito de ingressar e permanecer, acompanhado de seu cão guia, em qualquer local público ou privado, em qualquer meio de transporte e estabelecimento comercial ou industrial, de serviços e de saúde, observadas as condições definidas na Lei nº 2.996/2002.		
Declaro estar ciente de que devo cumprir as normas de limpeza urbana relativas à segregação, armazenamento externo, acondicionamento, coleta, transporte e destinação final de resíduos sólidos em área pública, nos termos da Lei Federal nº 12.305/2010, Leis Distritais nº 5.418/2014, 4.464/2010 e 972/1995.		
Declaro estar ciente de que a numeração predial/endereçamento deverá ser afixada no local antes do início das atividades do estabelecimento.		
<b>Atividade:</b> 4646-0/01-Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria	<b>Tipo da licença:</b> Licença de Funcionamento - MUNICIPAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2022	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
Declaro que o estabelecimento atende aos parâmetros de acessibilidade estabelecidos quanto a calçada circundante, ao acesso ao estabelecimento, à circulação interna e ao(s) sanitário(s) e que as demais normas de acessibilidade serão atendidas, de acordo com o tipo de atividade a ser desenvolvida, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e regulamentações.		
Declaro que efetuaréi o recolhimento da Taxa de Funcionamento do Estabelecimento - TFE, nos termos da Lei nº 783/2008 e que não consta nenhum débito junto à AGEFIS. Para consulta de débitos junto à AGEFIS, utilizar o link <a href="http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form">http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form</a> .		
Declaro estar ciente de que deverei assegurar à pessoa com deficiência visual o direito de ingressar e permanecer, acompanhado de seu cão guia, em qualquer local público ou privado, em qualquer meio de transporte e estabelecimento comercial ou industrial, de serviços e de saúde, observadas as condições definidas na Lei nº 2.996/2002.		
Declaro estar ciente de que devo cumprir as normas de limpeza urbana relativas à segregação, armazenamento externo, acondicionamento, coleta, transporte e destinação final de resíduos sólidos em área pública, nos termos da Lei Federal nº 12.305/2010, Leis Distritais nº 5.418/2014, 4.464/2010 e 972/1995.		
Declaro estar ciente de que a numeração predial/endereçamento deverá ser afixada no local antes do início das atividades do estabelecimento.		

<b>Atividade:</b> 7020-4/00-Atividades de consultoria em gestão empresarial, exceto consultoria técnica específica	<b>Tipo da licença:</b> Licença de Funcionamento - MUNICIPAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2022	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
Declaro que o estabelecimento atende aos parâmetros de acessibilidade estabelecidos quanto a calçada circundante, ao acesso ao estabelecimento, à circulação interna e ao(s) sanitário(s) e que as demais normas de acessibilidade serão atendidas, de acordo com o tipo de atividade a ser desenvolvida, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e regulamentações.		
Declaro que efetuaréi o recolhimento da Taxa de Funcionamento do Estabelecimento - TFE, nos termos da Lei nº 783/2008 e que não consta nenhum débito junto à AGEFIS. Para consulta de débitos junto à AGEFIS, utilizar o link <a href="http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form">http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form</a> .		
Declaro estar ciente de que deverei assegurar à pessoa com deficiência visual o direito de ingressar e permanecer, acompanhado de seu cão guia, em qualquer local público ou privado, em qualquer meio de transporte e estabelecimento comercial ou industrial, de serviços e de saúde, observadas as condições definidas na Lei nº 2.996/2002.		
Declaro estar ciente de que devo cumprir as normas de limpeza urbana relativas à segregação, armazenamento externo, acondicionamento, coleta, transporte e destinação final de resíduos sólidos em área pública, nos termos da Lei Federal nº 12.305/2010, Leis Distritais nº 5.418/2014, 4.464/2010 e 972/1995.		
Declaro estar ciente de que a numeração predial/endereçamento deverá ser afixada no local antes do início das atividades do estabelecimento.		
<b>Atividade:</b> 9609-2/99-Outras atividades de serviços pessoais não especificadas anteriormente	<b>Tipo da licença:</b> Licença de Funcionamento - MUNICIPAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2022	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
Declaro que o estabelecimento atende aos parâmetros de acessibilidade estabelecidos quanto a calçada circundante, ao acesso ao estabelecimento, à circulação interna e ao(s) sanitário(s) e que as demais normas de acessibilidade serão atendidas, de acordo com o tipo de atividade a ser desenvolvida, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e regulamentações.		
Declaro que efetuaréi o recolhimento da Taxa de Funcionamento do Estabelecimento - TFE, nos termos da Lei nº 783/2008 e que não consta nenhum débito junto à AGEFIS. Para consulta de débitos junto à AGEFIS, utilizar o link <a href="http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form">http://www.agefis.df.gov.br/segunda_via/list_form</a> .		
Declaro estar ciente de que deverei assegurar à pessoa com deficiência visual o direito de ingressar e permanecer, acompanhado de seu cão guia, em qualquer local público ou privado, em qualquer meio de transporte e estabelecimento comercial ou industrial, de serviços e de saúde, observadas as condições definidas na Lei nº 2.996/2002.		
Declaro estar ciente de que devo cumprir as normas de limpeza urbana relativas à segregação, armazenamento externo, acondicionamento, coleta, transporte e destinação final de resíduos sólidos em área pública, nos termos da Lei Federal nº 12.305/2010, Leis Distritais nº 5.418/2014, 4.464/2010 e 972/1995.		
Declaro estar ciente de que a numeração predial/endereçamento deverá ser afixada no local antes do início das atividades do estabelecimento.		

# CORPO DE BOMBEIROS MILITAR DO DISTRITO FEDERAL

<b>Atividade:</b> 4644-3/01-Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	<b>Tipo da licença:</b> Relatório de Vistoria do Corpo de Bombeiros - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2027	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento

## Declarações de Licenciamento:

Declaro que os sistemas de segurança contra incêndio e pânico instalados na edificação estão em conformidade com o regulamento de segurança contra incêndio e pânico, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e decretos regulamentadores.

<b>Atividade:</b> 4645-1/01-Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios	<b>Tipo da licença:</b> Relatório de Vistoria do Corpo de Bombeiros - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2027	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento

## Declarações de Licenciamento:

Declaro que os sistemas de segurança contra incêndio e pânico instalados na edificação estão em conformidade com o regulamento de segurança contra incêndio e pânico, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e decretos regulamentadores.

<b>Atividade:</b> 4646-0/01-Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria	<b>Tipo da licença:</b> Relatório de Vistoria do Corpo de Bombeiros - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2027	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento

## Declarações de Licenciamento:

Declaro que os sistemas de segurança contra incêndio e pânico instalados na edificação estão em conformidade com o regulamento de segurança contra incêndio e pânico, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e decretos regulamentadores.

<b>Atividade:</b> 7020-4/00-Atividades de consultoria em gestão empresarial, exceto consultoria técnica específica	<b>Tipo da licença:</b> Relatório de Vistoria do Corpo de Bombeiros - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2027	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento

## Declarações de Licenciamento:

Declaro que os sistemas de segurança contra incêndio e pânico instalados na edificação estão em conformidade com o regulamento de segurança contra incêndio e pânico, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e decretos regulamentadores.

<b>Atividade:</b> 9609-2/99-Outras atividades de serviços pessoais não especificadas anteriormente	<b>Tipo da licença:</b> Relatório de Vistoria do Corpo de Bombeiros - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2027	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
Declaro que os sistemas de segurança contra incêndio e pânico instalados na edificação estão em conformidade com o regulamento de segurança contra incêndio e pânico, nos termos da Lei nº 5.547/2015 e decretos regulamentadores.		

## DIRETORIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

<b>Atividade:</b> 4644-3/01-Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	<b>Tipo da licença:</b> Licença Sanitária - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> MED 059-10	<b>Validade da Licença:</b> 10/10/2018	<b>Licença emitida por:</b> Órgão
<b>Data de Emissão:</b> 13/10/2017 15:53:46	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Atividade:</b>		
4645-1/01-Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios		
<b>Número da Licença:</b> MED 059-10	<b>Validade da Licença:</b> 10/10/2018	<b>Licença emitida por:</b> Órgão
<b>Data de Emissão:</b> 13/10/2017 15:54:58	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Atividade:</b>		
4646-0/01-Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria		
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2020	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
Declaro estar ciente de que deverei comparecer à unidade da Vigilância Sanitária do Distrito Federal, no prazo de 30 (trinta) dias da emissão da licença, para apresentação dos documentos do Responsável Técnico (RT) e assinatura do respectivo termo, nos termos da Lei nº 5.321/2014 e alterações.		

<b>Atividade:</b> 9609-2/99-Outras atividades de serviços pessoais não especificadas anteriormente	<b>Tipo da licença:</b> Licença Sanitária - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2020	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
Declaro que não haverá no exercício da atividade procedimentos invasivos tais como aplicação de injetáveis, ginecológicas, urológicas, oftalmológicas, pequenas cirurgias realizadas em ambiente ambulatorial e similares, inclusive os procedimentos estéticos, nos termos da Lei nº 5.321/2014 e alterações.		
Declaro estar ciente de que deverei cumprir o disposto no Código de Saúde do Distrito Federal, Lei nº 5.321/2014, demais legislações sanitárias federais e distritais aplicáveis ao meu ramo de atividade, e atender às Boas Práticas e saúde do trabalhador, assumindo civil e criminalmente inteira responsabilidade pela veracidade das informações aqui prestadas, nos termos da Lei nº 5.321/2014 e alterações.		

## IBRAM

<b>Atividade:</b> 4644-3/01-Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano	<b>Tipo da licença:</b> Licença Ambiental para Operação - ESTADUAL	<b>Situação Atual:</b> Ativa
<b>Número da Licença:</b> 20171401500467	<b>Validade da Licença:</b> 03/10/2022	<b>Licença emitida por:</b> RLE
<b>Data de Emissão:</b> 03/10/2017 11:53:01	<b>Protocolo RLE:</b> 20171401500467	<b>Regra aplicável a:</b> Estabelecimento
<b>Declarações de Licenciamento:</b>		
DECLARO estar ciente das obrigatoriedades do art. 4º da Resolução CONAM nº 03/2014 para o exercício da(s) atividade(s) econômica(s), que expressa a obrigatoriedade de: I - Projetar o empreendimento/atividade considerando as Normas Brasileiras de Referência - NBR que regulamentam a matéria, em especial as que abordam o tratamento dos efluentes líquidos e gasosos e a disposição final adequada dos resíduos sólidos. II - Adquirir material de emprego imediato na construção civil, bem como madeiras e outros insumos de fornecedores devidamente regularizados no órgão ambiental competente. III- Possuir a Outorga de Uso dos Recursos Hídricos ou Dispensa de Outorga, quando for o caso.		
DECLARO estar ciente das diretrizes e responsabilidades dos geradores de resíduos sólidos estabelecidos pela Política Nacional de Resíduos Sólidos, instituída pela Lei nº 12.305/2010.		
DECLARO ainda que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica do IBRAM:  1. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP), notadamente sobre campos de murundus, nos termos da Instrução Normativa nº 39/2014, no entorno de nascentes e veredas, em áreas de solo hidromórfico e demais APPs estabelecidas pela Lei Federal nº 12.651/2012;  2. Supressão de vegetação e corte de árvores isoladas;  3. Instalação em Áreas de Proteção de Manancial (APM) do Distrito Federal, conforme Lei Complementar nº 803/2009;  4. Instalação dentro dos limites de parques públicos de quaisquer natureza, unidades de conservação de proteção integral ou zonas restritas de unidades de conservação de uso sustentável, de acordo com a Lei nº 9.985/2000, a Lei Complementar nº 827/2010 e Guia de Unidades de Conservação do Distrito Federal em: <a href="http://www.ibram.df.gov.br/informacoes/unidade-de-conservacao.html">http://www.ibram.df.gov.br/informacoes/unidade-de-conservacao.html</a> ;		

5. A instalação em imóvel rural em situação irregular quanto às exigências da Lei Federal nº 12.651/2012 no que se refere à destinação da Reserva Legal obrigatória e inscrição no Cadastro Ambiental Rural - CAR, nos termos do disposto no Decreto Federal nº 7.830/2012, Decreto Federal nº 8.235/2014, Instrução Normativa MMA nº 02/2014, Decreto Distrital nº 36.579/2015 e Instrução Normativa IBRAM nº 99/2014".

Declaro estar ciente das normas e restrições estabelecidas abaixo:

✓ Geradores de energia elétrica ou abastecimento de veículos - A instalação e operação de tanques de combustíveis aéreos com capacidade volumétrica inferior a 15 m<sup>3</sup> (quinze metros cúbicos), destinados à alimentação dos geradores ou ao abastecimento de veículos, são atividades dispensadas de licenciamento ambiental, conforme Instrução nº 213/2013/IBRAM. Entretanto, a instalação e operação desses tanques devem seguir os critérios e parâmetros estabelecidos pelas NBRs/ABNTs, como por exemplo, instalação de bacia de contenção e impermeabilização da mesma;

✓ Caldeiras - Devem ser observados os limites máximos de emissão de poluentes no ar para processos de combustão externa de fontes fixas de poluição estabelecidos na Resolução CONAMA nº 08/1990 e demais regulamentações;

✓ Câmaras frias- Caso estas utilizem o gás amônia em seu processo de resfriamento, deverão ser seguidas as Recomendações sobre Operação e Manutenção de Sistemas de Refrigeração por Amônia estabelecidas pelo Ministério do Meio Ambiente em ([http://www.mma.gov.br/estruturas/ozonio/\\_publicacao/130\\_publicacao01062010034236.pdf](http://www.mma.gov.br/estruturas/ozonio/_publicacao/130_publicacao01062010034236.pdf));

✓ Efluentes líquidos ✓ O lançamento de efluentes na rede coletora de esgotos da CAESB deverá observar os critério e parâmetros estabelecidos pelo Decreto nº 18.328, de 08 de junho de 1997 e regulamentações vigentes. No caso de destinação a fossas sépticas, deverão ser cumpridas as exigências e restrições da NBR 7.229/1993 e regulamentações vigentes.

Atividade:	Tipo da licença:	Situação Atual:
4645-1/01-Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios	Licença Ambiental para Operação - ESTADUAL	Ativa
Número da Licença:	Validade da Licença:	Licença emitida por:
20171401500467	03/10/2022	RLE
Data de Emissão:	Protocolo RLE:	Regra aplicável a:
03/10/2017 11:53:01	20171401500467	Estabelecimento

#### Declarações de Licenciamento:

DECLARO estar ciente das obrigatoriedades do art. 4º da Resolução CONAM nº 03/2014 para o exercício da(s) atividade(s) econômica(s), que expressa a obrigatoriedade de:

I - Projetar o empreendimento/atividade considerando as Normas Brasileiras de Referência - NBR que regulamentam a matéria, em especial as que abordam o tratamento dos efluentes líquidos e gasosos e a disposição final adequada dos resíduos sólidos.

II - Adquirir material de emprego imediato na construção civil, bem como madeiras e outros insumos de fornecedores devidamente regularizados no órgão ambiental competente.

III- Possuir a Outorga de Uso dos Recursos Hídricos ou Dispensa de Outorga, quando for o caso.

DECLARO estar ciente das diretrizes e responsabilidades dos geradores de resíduos sólidos estabelecidos pela Política Nacional de Resíduos Sólidos, instituída pela Lei nº 12.305/2010.

DECLARO ainda que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica do IBRAM:

1. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP), notadamente sobre campos de murundus, nos termos da Instrução Normativa nº 39/2014, no entorno de nascentes e veredas, em áreas de solo hidromórfico e demais APPs estabelecidas pela Lei Federal nº 12.651/2012;

2. Supressão de vegetação e corte de árvores isoladas;

3. Instalação em Áreas de Proteção de Manancial (APM) do Distrito Federal, conforme Lei Complementar nº 803/2009;

4. Instalação dentro dos limites de parques públicos de quaisquer natureza, unidades de conservação de proteção integral ou zonas restritas de unidades de conservação de uso sustentável, de acordo com a Lei nº 9.985/2000, a Lei Complementar nº 827/2010 e Guia de Unidades de Conservação do Distrito Federal em:  
<http://www.ibram.df.gov.br/informacoes/unidade-de-conservacao.html>;

5. A instalação em imóvel rural em situação irregular quanto às exigências da Lei Federal nº 12.651

/2012 no que se refere à destinação da Reserva Legal obrigatória e inscrição no Cadastro Ambiental Rural - CAR, nos termos do disposto no Decreto Federal nº 7.830/2012, Decreto Federal nº 8.235/2014, Instrução Normativa MMA nº 02/2014, Decreto Distrital nº 36.579/2015 e Instrução Normativa IBRAM nº 99/2014".

Declaro estar ciente das normas e restrições estabelecidas abaixo:

✓ Geradores de energia elétrica ou abastecimento de veículos - A instalação e operação de tanques de combustíveis aéreos com capacidade volumétrica inferior a 15 m<sup>3</sup> (quinze metros cúbicos), destinados à alimentação dos geradores ou ao abastecimento de veículos, são atividades dispensadas de licenciamento ambiental, conforme Instrução nº 213/2013/IBRAM. Entretanto, a instalação e operação desses tanques devem seguir os critérios e parâmetros estabelecidos pelas NBRs/ABNTs, como por exemplo, instalação de bacia de contenção e impermeabilização da mesma;

✓ Caldeiras - Devem ser observados os limites máximos de emissão de poluentes no ar para processos de combustão externa de fontes fixas de poluição estabelecidos na Resolução CONAMA nº 08/1990 e demais regulamentações;

✓ Câmaras frias- Caso estas utilizem o gás amônia em seu processo de resfriamento, deverão ser seguidas as Recomendações sobre Operação e Manutenção de Sistemas de Refrigeração por Amônia estabelecidas pelo Ministério do Meio Ambiente em ([http://www.mma.gov.br/estruturas/ozonio/\\_publicacao/130\\_publicacao01062010034236.pdf](http://www.mma.gov.br/estruturas/ozonio/_publicacao/130_publicacao01062010034236.pdf));

✓ Efluentes líquidos ✓ O lançamento de efluentes na rede coletora de esgotos da CAESB deverá observar os critério e parâmetros estabelecidos pelo Decreto nº 18.328, de 08 de junho de 1997 e regulamentações vigentes. No caso de destinação a fossas sépticas, deverão ser cumpridas as exigências e restrições da NBR 7.229/1993 e regulamentações vigentes.

Atividade:	Tipo da licença:	Situação Atual:
4646-0/01-Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria	Licença Ambiental para Operação - ESTADUAL	Ativa
<b>Número da Licença:</b>	<b>Validade da Licença:</b>	<b>Licença emitida por:</b>
20171401500467	03/10/2022	RLE
<b>Data de Emissão:</b>	<b>Protocolo RLE:</b>	<b>Regra aplicável a:</b>
03/10/2017 11:53:01	20171401500467	Estabelecimento

#### Declarações de Licenciamento:

DECLARO estar ciente das obrigatoriedades do art. 4º da Resolução CONAM nº 03/2014 para o exercício da(s) atividade(s) econômica(s), que expressa a obrigatoriedade de:

I - Projetar o empreendimento/atividade considerando as Normas Brasileiras de Referência - NBR que regulamentam a matéria, em especial as que abordam o tratamento dos efluentes líquidos e gasosos e a disposição final adequada dos resíduos sólidos.

II - Adquirir material de emprego imediato na construção civil, bem como madeiras e outros insumos de fornecedores devidamente regularizados no órgão ambiental competente.

III- Possuir a Outorga de Uso dos Recursos Hídricos ou Dispensa de Outorga, quando for o caso.

DECLARO estar ciente das diretrizes e responsabilidades dos geradores de resíduos sólidos estabelecidos pela Política Nacional de Resíduos Sólidos, instituída pela Lei nº 12.305/2010.

DECLARO ainda que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica do IBRAM:

1. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP), notadamente sobre campos de murundus, nos termos da Instrução Normativa nº 39/2014, no entorno de nascentes e veredas, em áreas de solo hidromórfico e demais APPs estabelecidas pela Lei Federal nº 12.651/2012;

2. Supressão de vegetação e corte de árvores isoladas;

3. Instalação em Áreas de Proteção de Manancial (APM) do Distrito Federal, conforme Lei Complementar nº 803/2009;

4. Instalação dentro dos limites de parques públicos de quaisquer natureza, unidades de conservação de proteção integral ou zonas restritas de unidades de conservação de uso sustentável, de acordo com a Lei nº 9.985/2000, a Lei Complementar nº 827/2010 e Guia de Unidades de Conservação do Distrito Federal em:  
<http://www.ibram.df.gov.br/informacoes/unidade-de-conservacao.html>;

5. A instalação em imóvel rural em situação irregular quanto às exigências da Lei Federal nº 12.651/2012 no que se refere à destinação da Reserva Legal obrigatória e inscrição no Cadastro Ambiental Rural - CAR, nos termos do disposto no Decreto Federal nº 7.830/2012, Decreto Federal nº 8.235

Declaro estar ciente das normas e restrições estabelecidas abaixo:

✓ Geradores de energia elétrica ou abastecimento de veículos - A instalação e operação de tanques de combustíveis aéreos com capacidade volumétrica inferior a 15 m<sup>3</sup> (quinze metros cúbicos), destinados à alimentação dos geradores ou ao abastecimento de veículos, são atividades dispensadas de licenciamento ambiental, conforme Instrução nº 213/2013/IBRAM. Entretanto, a instalação e operação desses tanques devem seguir os critérios e parâmetros estabelecidos pelas NBRs/ABNTs, como por exemplo, instalação de bacia de contenção e impermeabilização da mesma;

✓ Caldeiras - Devem ser observados os limites máximos de emissão de poluentes no ar para processos de combustão externa de fontes fixas de poluição estabelecidos na Resolução CONAMA nº 08/1990 e demais regulamentações;

✓ Câmaras frias- Caso estas utilizem o gás amônia em seu processo de resfriamento, deverão ser seguidas as Recomendações sobre Operação e Manutenção de Sistemas de Refrigeração por Amônia estabelecidas pelo Ministério do Meio Ambiente em ([http://www.mma.gov.br/estruturas/ozonio/\\_publicacao/130\\_publicacao01062010034236.pdf](http://www.mma.gov.br/estruturas/ozonio/_publicacao/130_publicacao01062010034236.pdf));

✓ Efluentes líquidos ✓ O lançamento de efluentes na rede coletora de esgotos da CAESB deverá observar os critério e parâmetros estabelecidos pelo Decreto nº 18.328, de 08 de junho de 1997 e regulamentações vigentes. No caso de destinação a fossas sépticas, deverão ser cumpridas as exigências e restrições da NBR 7.229/1993 e regulamentações vigentes.

Atividade:	Tipo da licença:	Situação Atual:
7020-4/00-Atividades de consultoria em gestão empresarial, exceto consultoria técnica específica	Licença Ambiental para Operação - ESTADUAL	Ativa
Número da Licença:	Validade da Licença:	Licença emitida por:
20171401500467	03/10/2022	RLE
Data de Emissão:	Protocolo RLE:	Regra aplicável a:
03/10/2017 11:53:01	20171401500467	Estabelecimento

#### Declarações de Licenciamento:

DECLARO estar ciente das obrigatoriedades do art. 4º da Resolução CONAM nº 03/2014 para o exercício da(s) atividade(s) econômica(s), que expressa a obrigatoriedade de:

I - Projetar o empreendimento/atividade considerando as Normas Brasileiras de Referência - NBR que regulamentam a matéria, em especial as que abordam o tratamento dos efluentes líquidos e gasosos e a disposição final adequada dos resíduos sólidos.

II - Adquirir material de emprego imediato na construção civil, bem como madeiras e outros insumos de fornecedores devidamente regularizados no órgão ambiental competente.

III- Possuir a Outorga de Uso dos Recursos Hídricos ou Dispensa de Outorga, quando for o caso.

DECLARO estar ciente das diretrizes e responsabilidades dos geradores de resíduos sólidos estabelecidos pela Política Nacional de Resíduos Sólidos, instituída pela Lei nº 12.305/2010.

DECLARO ainda que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica do IBRAM:

1. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP), notadamente sobre campos de murundus, nos termos da Instrução Normativa nº 39/2014, no entorno de nascentes e veredas, em áreas de solo hidromórfico e demais APPs estabelecidas pela Lei Federal nº 12.651/2012;

2. Supressão de vegetação e corte de árvores isoladas;

3. Instalação em Áreas de Proteção de Manancial (APM) do Distrito Federal, conforme Lei Complementar nº 803/2009;

4. Instalação dentro dos limites de parques públicos de quaisquer natureza, unidades de conservação de proteção integral ou zonas restritas de unidades de conservação de uso sustentável, de acordo com a Lei nº 9.985/2000, a Lei Complementar nº 827/2010 e Guia de Unidades de Conservação do Distrito Federal em:  
<http://www.ibram.df.gov.br/informacoes/unidade-de-conservacao.html>;

5. A instalação em imóvel rural em situação irregular quanto às exigências da Lei Federal nº 12.651/2012 no que se refere à destinação da Reserva Legal obrigatória e inscrição no Cadastro Ambiental Rural - CAR, nos termos do disposto no Decreto Federal nº 7.830/2012, Decreto Federal nº 8.235/2014, Instrução Normativa MMA nº 02/2014, Decreto Distrital nº 36.579/2015 e Instrução Normativa

<b>Atividade:</b>	<b>Tipo da licença:</b>	<b>Situação Atual:</b>
9609-2/99-Outras atividades de serviços pessoais não especificadas anteriormente	Licença Ambiental para Operação - ESTADUAL	Ativa
<b>Número da Licença:</b>	<b>Validade da Licença:</b>	<b>Licença emitida por:</b>
20171401500467	03/10/2022	RLE
<b>Data de Emissão:</b>	<b>Protocolo RLE:</b>	<b>Regra aplicável a:</b>
03/10/2017 11:53:01	20171401500467	Estabelecimento

**Declarações de Licenciamento:**

DECLARO estar ciente das obrigatoriedades do art. 4º da Resolução CONAM nº 03/2014 para o exercício da(s) atividade(s) econômica(s), que expressa a obrigatoriedade de:

- I - Projetar o empreendimento/atividade considerando as Normas Brasileiras de Referência - NBR que regulamentam a matéria, em especial as que abordam o tratamento dos efluentes líquidos e gasosos e a disposição final adequada dos resíduos sólidos.
- II - Adquirir material de emprego imediato na construção civil, bem como madeiras e outros insumos de fornecedores devidamente regularizados no órgão ambiental competente.
- III- Possuir a Outorga de Uso dos Recursos Hídricos ou Dispensa de Outorga, quando for o caso.

DECLARO estar ciente das diretrizes e responsabilidades dos geradores de resíduos sólidos estabelecidos pela Política Nacional de Resíduos Sólidos, instituída pela Lei nº 12.305/2010.

DECLARO ainda que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica do IBRAM:

1. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP), notadamente sobre campos de murundus, nos termos da Instrução Normativa nº 39/2014, no entorno de nascentes e veredas, em áreas de solo hidromórfico e demais APPs estabelecidas pela Lei Federal nº 12.651/2012;
2. Supressão de vegetação e corte de árvores isoladas;
3. Instalação em Áreas de Proteção de Manancial (APM) do Distrito Federal, conforme Lei Complementar nº 803/2009;
4. Instalação dentro dos limites de parques públicos de quaisquer natureza, unidades de conservação de proteção integral ou zonas restritas de unidades de conservação de uso sustentável, de acordo com a Lei nº 9.985/2000, a Lei Complementar nº 827/2010 e Guia de Unidades de Conservação do Distrito Federal em:  
<http://www.ibram.df.gov.br/informacoes/unidade-de-conservacao.html>;
5. A instalação em imóvel rural em situação irregular quanto às exigências da Lei Federal nº 12.651/2012 no que se refere à destinação da Reserva Legal obrigatória e inscrição no Cadastro Ambiental Rural - CAR, nos termos do disposto no Decreto Federal nº 7.830/2012, Decreto Federal nº 8.235/2014, Instrução Normativa MMA nº 02/2014, Decreto Distrital nº 36.579/2015 e Instrução Normativa IBRAM nº 99/2014".

**Consulta via leitor de QR Code**





## GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

Núcleo de Inspeção GUARA



## LICENÇA SANITÁRIA Nº MED.00045-10

## 1. Identificação do licenciado:

Razão Social/Profissional Autônomo

**HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**

CNPJ/CPF

06.081.203/0001-36

CNES

CEP

71225533

Endereço Completo

**STRC TRECHO 03 CONJUNTO C LT 06 BOX 03, SIA**

## 2. Atividades econômicas aprovadas (CNAE/detalhamento):

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

4645-1/01-Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios

4646-0/01-Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria

## 3. Quadro de Responsabilidade Técnica:

(Nome)	(Formação)	(Especialidade)	(Conselho/Nº Inscrição)
ROBERTO SOARES GUIMARÃES	FARMACEUTICO		3816

## 4. Atividades terceirizadas:

(Área)	(Nome)	(CNPJ)	(Nº Licença Sanitária)
Gerenciamento de Resíduos	STERICYCLE GESTÃO AMBIENTAL LTDA	01.568.077/0006-30	
Dedetização	ECOLAB QUIMICA LTDA	00.536.772/0021-96	
Transporte retirada e entrega de mercadorias	ANTONIO MARQUE DAS NEVES	19.035.166/0001-71	218/215
Transporte retirada e entrega de mercadorias	VIP TRANSPORTE DE CARGAS LTDA	05.996.122/0001-01	064366/2016
Transporte retirada e entrega de mercadorias	MEP TRANSPORTES LTDA	05.388.824/0001-02	

## 5. Autorizações específicas:

(Atividade Autorizada)	(Ato Autorizatório)
AE-ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR E EXPORTAR MEDICAMENTOS	1.21463.0-DOU nº 246, de 26/12/2017
AFE-ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR, EXPORTAR MEDICAMENTOS	1.05977.7-DOU 246, DE 26/12/2017
AFE-ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR, CORRELATOS	8.04045.8-DOU 246, DE 26/12/2017
AFE-ARMAZENAR, DISTRIBUIR, EXPEDIR COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE	2.07763.8-DOU 246, DE 26/12/2017

## 6. Condicionantes ao licenciamento:

## 7. Outras informações e observações:

Comercializa Medicamentos da Portaria 344/98 - Listas A1,A2,A3,B1,B2,C1,C2,C3,C5.

Esta Licença deve ser afixada em local ao público.

É válida até abril do ano seguinte. A renovação deve ser requerida nos primeiros 120(cento vinte) dias de cada exercício. As alterações nos dados informados no processo de licenciamento sanitário deverão ser comunicadas à Vigilância Sanitária do Distrito Federal, configurando infração sanitária sua omissão.

Brasília, 1 de Março de 2019

IRENE M.MOUSINHO - 1401.1484

(Nome/Matrícula do Servidor)


  
Maria Carlos Moreira  
Vigilância Sanitária DF  
Chefe do Núcleo Guará  
Matrícula 1400.716-9  
(Autenticação digital competente)

Pág.:1/3

BRASILIA, 02 DE MARÇO DE 2020.

À  
**SUPERINTENDENCIA ESTADUAL DE COMPRAS E LICITAÇÕES - SUPEL/RO**  
 AV. FARQUAR, S/Nº  
 PORTO VELHO - RO

Pregão Eletrônico Nº 387/2019

PROCESSO: 3872019

ENCERRAMENTO: 09:30 horas do dia 03/02/2020

### PROPOSTA DE PREÇOS

<b>Item:</b>	021
<b>Descrição do Produto:</b>	URSACOL 150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
<b>Princípio Ativo:</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO
<b>Nome Comercial:</b>	URSACOL 150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
<b>Apresentação:</b>	150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
<b>Laboratório:</b>	CHIESI FARMACÊUTICA LTDA
<b>Procedência:</b>	BRASIL
<b>Validade do Produto:</b>	24 meses
<b>Registro do Ministério da Saúde:</b>	1008400670111
<b>Quantidade Cotada:</b>	2.400 (DOIS MIL E QUATROCENTOS ) COMPRIMIDO
<b>Valor Unitário:</b>	R\$ 1,53 (um real e cinquenta e três centavos)
<b>Valor Total do Item:</b>	R\$ 3.672,00 (três mil seiscentos e setenta e dois reais)
<b>Item:</b>	022
<b>Descrição do Produto:</b>	URSACOL 300 MG
<b>Princípio Ativo:</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO
<b>Nome Comercial:</b>	URSACOL 300 MG
<b>Apresentação:</b>	300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
<b>Laboratório:</b>	ZAMBON / CHIESI FARMACÊUTICA LTDA
<b>Procedência:</b>	BRASIL
<b>Validade do Produto:</b>	24. MESES
<b>Registro do Ministério da Saúde:</b>	1008400670144
<b>Quantidade Cotada:</b>	5.040 (CINCO MIL E QUARENTA ) COMPRIMIDO
<b>Valor Unitário:</b>	R\$ 4,54 (quatro reais e cinquenta e quatro centavos)
<b>Valor Total do Item:</b>	R\$ 22.881,60 (vinte e dois mil oitocentos e oitenta e um reais e sessenta centavos)

  
**HOSP LOG Comércio de Produtos Hospitalares Ltda.**

STRC, TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6, BOX 03 - Bairro Zona Industrial (Guara) - CEP: 71225-533 ~ Brasília/DF

CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: 07.451.896/001-73

Escrítorio Central em São Paulo - Licitações - Tel.: (11) 2185-3440/3437/3431/8171/7601/3436

E-mail: licitacoes@oncoprod.com.br

Pág.:2/3

BRASILIA, 02 DE MARÇO DE 2020.

À  
**SUPERINTENDENCIA ESTADUAL DE COMPRAS E LICITAÇÕES - SUPEL/RO**  
**AV. FARQUAR, S/Nº**  
**PORTO VELHO - RO**

Pregão Eletrônico Nº 387/2019

PROCESSO: 3872019

ENCERRAMENTO: 09:30 horas do dia 03/02/2020

Item:

034

Descrição do Produto: PEGASYS 180MCG

Princípio Ativo: ALFAPEGINTERFERON 2A 180MCG

Nome Comercial: PEGASYS 180MCG

Apresentação: 180MCG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD INC 0,5ML

Laboratório: F. HOFFMANN-LA ROCHE LTDA

Procedência: NACIONAL

Validade do Produto: 12 MESES

Registro do Ministério da Saúde: 1.0100.0565.004-9

Quantidade Cotada: 54 (CINQUENTA E QUATRO) FA

Valor Unitário: R\$ 1.371,38 (um mil trezentos e setenta e um reais e trinta e oito centavos)

Valor Total do Item: R\$ 74.054,52 (setenta e quatro mil e cinquenta e quatro reais e cinquenta e dois centavos)

Item: 091

Descrição do Produto: BOSENTANA 125MG

Princípio Ativo: BOSENTANA

Nome Comercial: BOSENTANA 125MG

Apresentação: 125 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60

Laboratório: ACTELION / PATHÉON INC.

Procedência: CANADÁ

Validade do Produto: 60 MESES

Registro do Ministério da Saúde: 1123634300025

Quantidade Cotada: 720 (SETECENTOS E VINTE) CPR

Valor Unitário: R\$ 5,85 (cinco reais e oitenta e cinco centavos)

Valor Total do Item: R\$ 4.212,00 (quatro mil duzentos e doze reais)

Valor Total da Proposta: R\$104.820,12(cento e quatro mil oitocentos e vinte reais e doze centavos)

Declaramos que no valor ofertado, estão inclusas todas as despesas necessárias para remessa dos materiais.

Declaramos pleno conhecimento atendimento as condições do Edital e seus anexos.

Validade dos produtos: 75% (setenta e cinco por cento) da validade total.

"A Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, com fulcro no disposto no inciso XIII do artigo 12 da Resolução CMED nº. 3, de 29 de julho de 2003, expede o presente Comunicado:

"Aplicação do fator de redução de 20,09% (vinte inteiros e nove centésimos por cento) -(CAP) sobre o PREÇO FÁBRICA CMED ANVISA, CONFORME COMUNICADO Nº 11, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2019.

**HOSP LOG Comércio de Produtos Hospitalares Ltda.**

STRG. TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 5, BOX 03 – Bairro Zona Industrial (Guaraí) – CEP: 71220-533 – BRASILIA/DF

CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: 07.451.896/001-73

Escrítorio Central em São Paulo - Licitações - Tel: (11) 2185-3440/3437/3431/8171/7601/3436

E-mail: licitacoes@oncoprod.com.br

Pág.:3/3

BRASILIA, 02 DE MARÇO DE 2020.

À  
**SUPERINTENDENCIA ESTADUAL DE COMPRAS E LICITAÇÕES - SUPEL/RO**  
AV. FARQUAR, S/Nº  
PORTO VELHO - RO

Pregão Eletrônico Nº 387/2019

PROCESSO: 3872019

ENCERRAMENTO: 09:30 horas do dia 03/02/2020

VALIDADE DA PROPOSTA: 60 (sessenta) dias.

PRAZO DE ENTREGA: 10 (dez) dias.

PRAZO DE PAGAMENTO: 30 (trinta) dias.

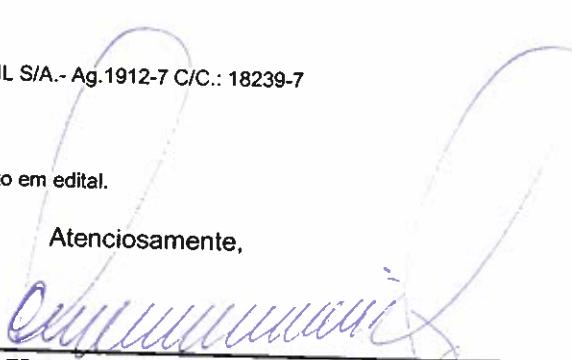
FORMA DE PAGAMENTO: BANCO DO BRASIL S/A.- Ag.1912-7 C/C.: 18239-7

FRETE: ISENTO

PRAZO DE VALIDADE DO CONTRATO: 12 (doze) meses.

LOCAL DE ENTREGA: Conforme o disposto em edital.

Atenciosamente,



EDIR SANTIAGO DE PAULA  
GERENTE DE LICITAÇÕES  
RG. 28.061.906-6 - CPF. 291.560.518-16

**HOSP LOG Comércio de Produtos Hospitalares Ltda.**

STRC. TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6 - BOX 03 - Bairro Zona Industrial (Guara) - CEP: 71225-533 - Brasília/DF

CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: 07.451.896/001-73

Escritório Central em São Paulo - Licitações - Tel.: (11) 2185-3440/3437/3431/8171/7601/3436

E-mail: licitacoes@oncoprod.com.br

# 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)
<b>Valor do Período Basal</b>	326 ± 73	333 ± 75	344 ± 76	360 ± 86	355 ± 82
<b>Desfecho</b>	353 ± 115	379 ± 101	336 ± 129	431 ± 66	350 ± 147
<b>Mudança em comparação ao valor do período basal</b>	27 ± 75	46 ± 62	-8 ± 96	70 ± 56	-6 ± 121
<b>Subtração do Placebo</b>	35 <sup>(a)</sup>	54 <sup>(b)</sup>		76 <sup>(c)</sup>	
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.					
<sup>(a)</sup> p = 0,01; por Wilcoxon; <sup>(b)</sup> p = 0,0001; por Wilcoxon; <sup>(c)</sup> 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

	<b>125 mg de bosentana duas vezes ao dia</b>	<b>Placebo</b>
<b>CI médio (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	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 <sup>(a)</sup>
<b>PAP médio (mmHg)</b>	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 <sup>(b)</sup>
<b>RVP média (dyn•seg•cm<sup>5</sup>)</b>	N=19	N=10
Período Basal	896 ± 425	942±430
Alteração Absoluta	-223 ± 245	191±235
Efeito do Tratamento		-415 <sup>(a)</sup>
<b>RAP média (mmHg)</b>	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 <sup>(a)</sup>

Os valores mostrados são médias ± DP

<sup>(a)</sup> p≤0,001; <sup>(b)</sup> 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:

	<b>BREATHE-1</b>		<b>Estudo AC-052-351</b>	
	<b>125/250 mg de bosentana duas vezes ao dia (N = 144)</b>	<b>Placebo (N = 69)</b>	<b>125 mg de bosentana duas vezes ao dia (N = 21)</b>	<b>Placebo (N = 11)</b>
Pacientes com agravamento clínico [n (%)]	9 (6%) <sup>(a)</sup>	14 (20%)	0 (0%) <sup>(b)</sup>	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 <sup>(c)</sup>	4 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (27%)

Observação: Os pacientes podem ter tido mais do que uma razão para agravamento clínico.

<sup>(a)</sup> 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.

<sup>(b)</sup> p = 0,033 versus placebo pelo teste exato de Fisher.

<sup>(c)</sup> 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.

	<b>RVP (dyn·seg /cm<sup>5</sup>)</b>		<b>Distância caminhada em 6 minutos (m)</b>	
	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/m<sup>2</sup>, 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<sup>-5</sup>.

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<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>). 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<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub> 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<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>, com uma afinidade ligeiramente mais alta aos receptores ET<sub>A</sub> (Ki = 4,1-43 nM) em comparação aos receptores ET<sub>B</sub> (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<sub>máx</sub>) 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 (Vd) 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 ALT/AST	de 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  $\beta$ -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]:

<b>Peso corporal (Kg)</b>	<b>Dose basal (4 semanas)</b>	<b>Dose de manutenção</b>
---------------------------	-------------------------------	---------------------------

$10 \leq x \leq 20$	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.

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Taxa (frequência)</b>	<b>Reação Adversa</b>
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Anemia, diminuição da hemoglobina, (vide “Advertências”)
	Desconhecida <sup>1</sup>	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) <sup>2</sup>
	Raro	Anafilaxia e/ou angioedema
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia <sup>3</sup>
	Comum	Síncope <sup>4</sup>
Distúrbios cardíacos	Comum	Palpitações <sup>4</sup>
Distúrbios vasculares	Comum	Rubor
	Comum	Hipotensão <sup>4</sup>
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 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

<sup>2</sup> Reações de hipersensibilidade foram relatadas em 9,9% dos pacientes tratados com bosentana e 9,1% dos pacientes com placebo.

<sup>3</sup> Cefaleia foi relatada em 11,5% dos pacientes tratados com bosentana e 9,8% dos pacientes tratados com placebo.

<sup>4</sup> Estes tipos de reação também podem ser relacionados à doença subjacente.

<sup>5</sup> 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  $\geq 3$  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](http://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: BOSENTANA

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	<b>CNPJ</b>	51.780.468/0001-87	<b>Autorização</b>	1.01.236-1
<b>Processo</b>	25351.150211/2019-51	<b>Categoria Regulatória</b>	Genérico	<b>Data do registro</b>	06/05/2019
<b>Nome Comercial</b>	BOSENTANA	<b>Registro</b>	112363430	<b>Vencimento do Registro</b>	03/2027
<b>Princípio Ativo</b>	Bosentana monoidratada			<b>Medicamento de referência</b>	Tracleer
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTI-HIPERTENSIVOS			<b>ATC</b>	ANTI-HIPERTENSIVOS
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula Paciente</b>		<b>Bula Profissional</b>	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	62,5 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60 <b>ATIVA</b>	1123634300017	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/05/2019	60 meses
<b>Princípio Ativo</b>	Bosentana monoidratada				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDADE DE 40 ML COM DESSECANTE, FECHADO COM TAMPA EM POLIPROPILENO PARA USO FARMACÊUTICO )</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PATHEON INC. - 2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTÁRIO L5N 7K9 - CANADÁ</li> <li>HAUPT PHARMA WÜLFING GMBH - Bethelner Landstr. - ALEMANHA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				

<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	125 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60 <b>ATIVA</b>	1123634300025	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/05/2019	60 meses
<b>Princípio Ativo</b>	Bosentana monoidratada				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDADE DE 40 ML COM DESSECANTE, FECHADO COM TAMPA EM POLIPROPILENO PARA USO FARMACÊUTICO )</li> <li>Secundária - CAIXA DE CARTOLINA SEM COLMEIA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PATHEON INC. - 2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTÁRIO L5N 7K9 - CANADÁ</li> <li>HAUPT PHARMA WÜLFING GMBH - Bethelner Landstr. - ALEMANHA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				



# **Pegasys<sup>®</sup>**

**(alfapeginterferona 2a)**

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**  
**Solução injetável**  
**180 mcg / 0,5 mL**

**Agente antiviral**

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável. Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.

**VIA SUBCUTÂNEA**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada seringa preenchida de 0,5 mL de **Pegasys® 180 mcg** contém:

**Princípio ativo:** (alfapeginterferona 2a\*) ..... 180 mcg

\* Alfainterferona 2a recombinante produzida por engenharia genética a partir da *Escherichia coli* conjugada com o bis-monometoxipolietilenoglicol com peso molecular de 40 KD.

**Excipientes:** cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

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

**1. INDICAÇÕES**

**Hepatite crônica B:** **Pegasys®** está indicado para o tratamento de hepatite crônica B (HCB), tanto na forma HBeAg-positivo como HBeAg-negativo, em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral e inflamação hepática.

**Hepatite crônica C:** **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada. A combinação de **Pegasys®** e ribavirina está indicada em pacientes sem tratamento prévio e em pacientes que falharam ao tratamento prévio com alfainterferona (pegilada ou não-pegilada) combinada ou não à terapia com ribavirina.

**Coinfecção HCV-HIV:** **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada, infectados pelo HIV e clinicamente estáveis.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Hepatite B**

Os estudos clínicos demonstraram que a monoterapia com **Pegasys®** é efetiva no tratamento de pacientes com hepatite crônica B, tanto em pacientes HBeAg-positivo como em pacientes que são HBeAg-negativo e anti-HBe-positivo.

Estudos clínicos confirmatórios: todos os estudos clínicos recrutaram pacientes com hepatite crônica B que apresentavam replicação viral ativa confirmada por altas concentrações de HBV-DNA, elevação da enzima ALT e atividade histológica na biópsia hepática compatível com hepatite crônica. O estudo WV16240 recrutou pacientes HBeAg positivo enquanto que o estudo WV16241 recrutou pacientes HBeAg negativo e anti-HBe positivo. Nos dois estudos, a duração do tratamento foi de 48 semanas, com 24 semanas de acompanhamento

sem tratamento. Os dois estudos compararam **Pegasys®** mais placebo *versus* **Pegasys®** mais lamivudina *versus* lamivudina isolada. Nenhum paciente coinfetado com HBV ou HIV foi incluído nesses estudos clínicos.<sup>1</sup>

As taxas de resposta no final do acompanhamento para os dois estudos estão apresentadas na Tabela 1. O HBV-DNA foi medido por meio do ensaio HBV COBAS AMPLICOR MONITOR (limite de detecção de 200 cópias/mL).

**Tabela 1 - Respostas sorológicas, virológicas e bioquímicas na hepatite crônica B**

	HBeAg-positivo Estudo WV16240			HBeAg-negativo e anti-HBe-positivo Estudo WV16241		
	<b>Pegasys® 180 mcg e placebo (N = 271)</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e lamivudina 100 mg (N = 271)</b>	lamivudina 100 mg (N = 272)	<b>Pegasys® 180 mcg e placebo (N = 177)</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e lamivudina 100 mg (N = 179)</b>	lamivudina 100 mg (N = 181)
Soroconversão do HBeAg	32% <sup>1</sup>	27%	19%	-	-	-
HBV-DNA*	32% <sup>2</sup>	34%	22%	43% <sup>5</sup>	44%	29%
Normalização de ALT	41% <sup>3</sup>	39%	28%	59% <sup>6</sup>	60%	44%
Soroconversão do HBsAg	3% <sup>4</sup>	3%	0%	3%	2%	0%

\* Para pacientes HBeAg-positivo: HBV-DNA < 10<sup>5</sup> cópias/mL

Para pacientes HBeAg-negativo e anti-HBe-positivo: HBV-DNA < 2 x 10<sup>4</sup> cópias/mL

<sup>1</sup>Odds Ratio (IC95%) *versus* lamivudina = 2,00 (1,34-2,97), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) < 0,001

<sup>2</sup> Odds Ratio (IC95%) *versus* lamivudina = 1,64 (1,12-2,42), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,012

<sup>3</sup> Odds Ratio (IC95%) *versus* lamivudina = 1,77 (1,23-2,54), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

<sup>4</sup> Odds Ratio não definido, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,004

<sup>5</sup> Odds Ratio (IC95%) *versus* lamivudina = 1,84 (1,17-2,89), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,007

<sup>6</sup> Odds Ratio (IC95%) *versus* lamivudina = 1,86 (1,22-2,85), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,004

### Hepatite C

Estudos clínicos demonstraram que **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina é efetivo no tratamento de pacientes com hepatite crônica C, incluindo pacientes cirróticos com doença hepática <sup>2, 3, 4</sup> compensada, bem como no tratamento de pacientes co-infectados HCV-HIV.<sup>5</sup>

**Estudos clínicos confirmatórios em pacientes sem tratamento prévio:** os estudos clínicos inicialmente recrutaram pacientes sem tratamento prévio com alfainterferona com hepatite crônica C, confirmada pela detecção do HCV-RNA, níveis elevados de ALT e biópsia hepática compatível com hepatite crônica. O estudo NV15495 recrutou especificamente pacientes com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 80%) ou transição para cirrose (cerca de 20%).

Consulte as Tabelas 2 e 3 para observar os regimes de tratamento, a duração da terapia e o resultado dos estudos. A resposta virológica foi definida como HCV-RNA indetectável, medido pelo Teste HCV COBAS AMPLICOR™ versão 2.0 (limite de detecção de 100 cópias/mL, equivalente a 50 unidades internacionais/mL), e a resposta sustentada como uma amostra negativa aproximadamente 6 meses após o final da terapia.

**Tabela 2- Resposta virológica em hepatite crônica C após tratamento durante 48 semanas**

Monoterapia com <b>Pegasys®</b>		Terapia combinada <b>Pegasys®</b> e ribavirina	
Não-cirróticos e cirróticos	Cirróticos	Não-cirróticos e cirróticos	

	Estudo NV15496 + NV15497 + NV15801		Estudo NV15495		Estudo NV15942	Estudo NV15801	
<b>Pegasys® 180 mcg</b>	alfainterferona 2a 6 MUI / 3 MUI e 3 MUI	<b>Pegasys® 180 mcg</b>	alfainterferona 2a 3 MUI	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1000/1200mg</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1000/1200mg</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1000/1200mg</b>	alfainterferona 2b 3 MUI e ribavirina 1000/1200mg
48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas
N = 701	N = 478	N = 87	N = 88	N = 436	N = 453	N = 444	
Resposta no final do tratamento	55% – 69%	22% – 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Resposta virológica sustentada	28% – 39%	11% – 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

\* IC de 95% quanto à diferença: 11% a 33% valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

\*\* IC de 95% quanto à diferença: 3% a 16% valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

A Tabela 3 resume as respostas virológicas dos pacientes tratados com terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina com base no genótipo e carga viral. Os resultados do estudo NV15942 fornecem fundamento para a recomendação do esquema de tratamento com base no genótipo<sup>6</sup> (ver Tabela 3).

A diferença entre os regimes de tratamento não foi, em geral, influenciada pela carga viral ou presença ou ausência de cirrose. Portanto, as recomendações de tratamento para genótipos 1, 2 ou 3 são independentes dessas características no período basal.

**Tabela 3 – Resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite crônica C baseada no genótipo e carga viral após terapia combinada com Pegasys® e ribavirina.<sup>6</sup>**

	Estudo NV15942				Estudo NV15801	
	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg</b>	<b>alfainterferona 2b 3 MUI e ribavirina 1.000 / 1.200 mg</b>
	24 semanas	24 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas
Genótipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Baixa carga viral	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Alta carga viral	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genótipo 2 e 3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Baixa carga viral	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Alta carga viral	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genótipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

\* Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg por 48 semanas versus Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg durante 48 semanas: Odds Ratio (IC95%) = 1,52 (1,07 a 2,17)

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

\* Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg por 48 semanas versus Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg durante 24 semanas Odds Ratio (IC95%) = 2,12 (1,30 a 3,46)

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Também foi demonstrada eficácia superior de **Pegasys®** em comparação com a alfainterferona 2a em termos de resposta histológica, incluindo pacientes com cirrose, e em pacientes coinfectados HCV-HIV.

A possibilidade de considerar redução na duração do tratamento para 24 semanas em pacientes com genótipos 1 e 4 foi baseada na análise das taxas de resposta virológica sustentada observadas em pacientes com resposta virológica na quarta semana do tratamento (resposta virológica rápida – RVR) no estudo NV 15942 (veja Tabela 4).

**Tabela 4 – Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida (RVR) para genótipo 1 e 4, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina em pacientes HCV.<sup>7</sup>**

Estudo NV 15942		
	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg 24 semanas</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg 48 semanas</b>
Genótipo 1 com RVR	90% (28/31)	92% (47/51)
Carga viral baixa	93% (25/27)	96% (26/27)
Carga viral alta	75% (3/4)	88% (21/24)
Genótipo 1 sem RVR	24% (21/87)	43% (95/220)
Carga viral baixa	27% (12/44)	50% (31/62)
Carga viral alta	21% (9/43)	41% (64/158)
Genótipo 4 com RVR	(5/6)	(5/5)
Genótipo 4 sem RVR	(3/6)	(4/6)

Carga viral baixa =  $\leq$  800.000 UI/mL; Carga viral alta =  $>$  800.000 UI/mL

\*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA indetectável) na quarta semana e HCV RNA indetectável na 24<sup>a</sup> semana do tratamento

A possibilidade de considerar redução na duração do tratamento para 16 semanas em pacientes com genótipos 2 ou 3 foi estudada com base na rápida resposta virológica sustentada observada em pacientes com resposta virológica na quarta semana do tratamento (resposta virológica rápida – RVR) no estudo NV17317 (vide Tabela 5).

No estudo NV17317, realizado com pacientes infectados pelo genótipo viral 2 ou 3, todos os pacientes receberam **Pegasys®** 180 mcg subcutâneo uma vez por semana e uma dose de ribavirina de 800 mg/dia e foram selecionados para receber um tratamento durante 16 ou 24 semanas. O tratamento durante 16 semanas resultou em resposta virológica sustentada mais baixa (65%) que o tratamento durante 24 semanas (76%). No entanto, análises mais detalhadas dos pacientes que eram HCV RNA negativo na semana 4 e com CVB no período basal demonstraram que a resposta virológica sustentada avaliada com 16 semanas de tratamento foi comparável àquela observada após 24 semanas de tratamento (89% e 94%, respectivamente) (vide Tabela 5).

**Tabela 5 – Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida na semana 4 para genótipos 2 e 3, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina, em pacientes HCV.<sup>8</sup>**

Estudo NV 17317		
	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg 16 semanas</b>	<b>Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg 24 semanas</b>
Genótipo 2 ou 3	65% (443/679)	76% (478/630)
Genótipo 2 ou 3 com RVR	82% (378/461)	90% (370/410)
Carga viral baixa	89% (147/166)	94% (141/150)
Carga viral alta	78% (231/295)	88% (229/260)
Genótipo 2 ou 3 sem RVR	30% (65/218)	49% (108/220)
Carga viral baixa	44% (22/50)	50% (25/50)
Carga viral alta	26% (43/168)	49% (83/170)

Carga viral baixa =  $\leq$  800.000 UI/mL no período basal; carga viral alta =  $>$  800.000 UI/mL no período basal

RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na quarta semana de tratamento.

#### **Hepatite crônica C em pacientes não-respondedores ao tratamento prévio**

No estudo MV17150, pacientes que foram não-respondedores ao tratamento prévio com a alfapecinterferona 2b mais ribavirina foram selecionados aleatoriamente em quatro grupos de tratamento diferentes: **Pegasys®** 360 mcg/semana durante 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 60 semanas; **Pegasys®** 360 mcg/semana durante 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 36 semanas; **Pegasys®** 180 mcg/semana durante 72 semanas; ou **Pegasys®** 180 mcg/semana por 48 semanas. Todos pacientes receberam ribavirina (1.000 ou 1.200 mg/dia) em combinação com **Pegasys®**. Todos os braços tiveram 24 semanas de acompanhamento sem tratamento. As respostas virológicas sustentadas de uma análise agrupada comparando a duração de terapia ou dose de indução de **Pegasys®** são resumidas na Tabela 6.<sup>9</sup>

**Tabela 6 – Resposta virológica sustentada em não-respondedores prévios a alfapecinterferona 2b/ribavirina: comparação do tratamento agrupado.<sup>9</sup>**

<b>MV17150</b>				
	Grupos de 72 semanas N = 473	Grupos de 48 semanas N = 469	Grupos de 360 mcg N = 473	Grupos de 180 mcg N = 469
RVS	16%*	8%*	13%	10%

\*95% de intervalo de confiança (IC) de 1,40 a 3,52 e um valor p de 0,00061

A taxa da resposta virológica sustentada após 72 semanas de tratamento foi superior à do tratamento durante 48 semanas.

As diferenças na resposta virológica sustentada baseadas na duração do tratamento e nos dados demográficos do estudo MV17150 são exibidos na Tabela 7.

**Tabela 7 – Resposta virológica sustentada após tratamento com terapia combinada de Pegasys® e ribavirina em não-respondedores ao tratamento prévio com alfapecinterferona 2b / ribavirina.<sup>9</sup>**

	Retratamento por 48 semanas % (N)	Retratamento por 72 semanas % (N)
Não-respondedores (geral)	8% (38/469)	16% (74/473)
Genótipo 1/4	7 % (33/450)	15% (68/457)
Genótipo 2/3	25% (4/16)	33% (5/15)
Genótipo		
1	7% (31/426)	14% (60/430)
2	0 (0/4)	33% (1/3)
3	33% (4/12)	33% (4/12)
4	8% (2/24)	30% (8/27)
Carga viral basal		
CVA maior que 800.000 UI/mL	7% (25/363)	12% (46/372)
CVB menor ou igual a 800.000 UI/mL	13% (11/84)	31% (27/86)

No estudo HALT-C pacientes com hepatite crônica C e fibrose avançada ou cirrose que não tinham respondido anteriormente ao tratamento com alfainterferona ou alfapecinterferona em monoterapia ou em terapia combinada com ribavirina foram tratados com **Pegasys®** 180 mcg/semana e ribavirina 1000/1200 mg diariamente. Pacientes que atingiram níveis indetectáveis de HCV RNA após 20 semanas de tratamento com a terapia combinada de **Pegasys®** mais ribavirina continuaram o tratamento até 48 semanas e foram então acompanhados por 24 semanas após o final do tratamento. A resposta virológica sustentada variou dependendo do regime de tratamento prévio, ou seja, a taxa de resposta ao retratamento foi mais baixa entre pacientes não-respondedores à alfapecinterferona em combinação com ribavirina, identificando maior dificuldade para tratar essa subpopulação de pacientes não-respondedores, cujas taxas de resposta foram comparáveis com a taxa de resposta virológica sustentada observada no braço de 48 semanas de tratamento do estudo MV17150.

Apesar da resposta virológica sustentada ter sido maior em não-respondedores à interferona ou a peginterferona em monoterapia, a eficácia nesses casos menos difíceis para o tratamento de não-respondedores é substancialmente menor que o alcançável em pacientes sem tratamento prévio (vide Tabela 8).<sup>10</sup>

**Tabela 8 – Taxa de RVS por duração do tratamento e população não respondedora**

Duração do tratamento	interferona	peginterferona	interferona + ribavirina	peginterferona + ribavirina	
48 semanas	27% (70/255)*	34% (13/38)*	13% (90/692)*	11% (7/61)*	8% (38/469)**
72 semanas	-	-	-	-	16% (74/473)**

\*Dados de HALT-C.<sup>10</sup>

\*\*Dados de MV17150.<sup>9</sup>

#### Hepatite crônica C em pacientes com recidiva ao tratamento prévio

Em um estudo de pacientes com hepatite crônica C predominantemente genótipo 1, recidivantes após 48 semanas do tratamento combinado com alfa-peginterferona mais ribavirina e que foram retratados por 72 semanas com a combinação de **Pegasys®** 180 mcg/semana mais ribavirina diária com base no peso ou interferona de consenso (9 mcg) por dia mais ribavirina diária com base no peso, a resposta virológica sustentada foi 42% no grupo de pacientes tratados com **Pegasys®** mais ribavirina por 72 semanas. [11]

Em outro estudo aberto, pacientes com hepatite crônica C genótipo 2 e 3 que recidivaram após tratamento por 24 semanas com **Pegasys®** e ribavirina foram retratados com **Pegasys®** 180 mcg/semana e ribavirina 1000 ou 1200 mg (diária e por peso) por 48 semanas e apresentaram taxa de resposta virológica sustentada de 64%.

#### Coinfecção HCV-HIV

No estudo NR 15961, 860 pacientes coinfetados HCV-HIV foram randomizados e tratados com **Pegasys®** 180 mcg/semana e placebo, **Pegasys®** 180 mcg/semana e ribavirina 800 mg/dia ou alfainterferona 2a 3 MUI três vezes por semana e ribavirina 800 mg/dia por 48 semanas seguidos por um acompanhamento de 24 semanas sem tratamento. As respostas virológicas sustentadas para os três grupos de tratamento estão resumidas por pacientes e por genótipo na Tabela 9.

**Tabela 9 – Resposta virológica sustentada em pacientes coinfetados com HCV-HIV (48 semanas)**

	Pegasys® 180 mcg + placebo	Pegasys® 180 mcg + ribavirina 800 mg	Alfainterferona 2a 3 MUI + ribavirina 800 mg
Pacientes em geral	20% (58/286)*	40% (116/289)*	12% (33/285)*
Genótipo 1	14% (24/175)	29% (51/176)	7% (12/171)
Genótipo 2 e 3	36% (32/90)	62% (59/95)	20% (18/89)

\***Pegasys®** [alfa-peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg versus alfainterferona 2a 3 MUI mais ribavirina 800 mg: IC95% para a diferença: 22% a 35%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001.

\***Pegasys®** [alfa-peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg versus **Pegasys®** [alfa-peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg: IC95% para a diferença: 13% a 27%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001.

#### Referências bibliográficas

1. Clinical Overview for Pegasys (PEG-INF) in Chronic Hepatitis B. Section 4.4 Efficacy Results. Research Report 1015630, June 2004. (CDS Vs 1.3).
2. DePamphilis J. Final Clinical Study Report (Protocol NV15495). A phase II/III open-label, randomized, multicenter, parallel-group study evaluating the safety and efficacy of Peginterferon alfa-2a (Ro 25-8310) vs Roferon-A in the treatment of patients with chronic hepatitis C with cirrhosis. Research Report N-181406, February 29, 2000, **3.2 Efficacy results; p 77** (CDS Vs 1.0).

3. Brunda M. Clinical Study Report (Protocol NV15496): A phase III, open-label, randomized, multicenter, parallel-group efficacy and safety study comparing PEG-IFN alfa-2a (Ro 25-8310) with interferon alfa-2a (Roferon-A) in the treatment of patients with chronic hepatitis C. Research Report 1002253, June 30, 2000, **3.2 Efficacy results; p 61** (CDS Vs 1.0).
4. Napieralski J. Final CSR (Protocol NV15497): A Phase III open-label, randomized, multicenter, parallel-group efficacy and safety study comparing PEG-IFN alfa-2a to an induction regimen of interferon alfa-2a (Roferon-A) in the treatment of patients with chronic hepatitis. Research Report N-181410, April 18, 2000, **3.2 Efficacy results; p 61** (CDS Vs 1.0).
5. Fox D. Clinical Study Report - Study NR 15961: A randomized, partially blinded, multicenter, phase III, three arm study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (Ro 25-8310) monotherapy versus combination therapy of peginterferon alfa-2a with ribavirin (Ro 20-9963) versus combination therapy interferon alfa-2a (Ro 22-8181) with ribavirin for 48 weeks and 24 weeks of follow-up in patients with chronic hepatitis C coinfected with human immunodeficiency virus. Research Report 1012289, April 29, 2004. (CDS Vs 1.3).
6. Dutlinger-Maddux R. A phase III, randomized, multicenter, efficacy and safety study examining the effects of duration of treatment and the daily dose of ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with the combination of peginterferon alfa-2a & ribavirin. Research Report 1009154, 2002. (CDS Vs 1.2).
7. Duff F, Lin A. Clinical Study Report – A retrospective analysis of efficacy and safety to examine the effects of duration of treatment in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 4 infection treated with peginterferona alfa-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in the registration trials NV15801 and NV15942 Research Report No. 1022346, August 31, 2006 (CDS Vs 3.0).
8. Clinical Study Report – Protocol NV17317: Randomized, multicenter, openlabel, phase IV study evaluating the efficacy and safety of 16-week versus 24-week treatment with Pegasys in combination with Copegus in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 2 or 3 virus infection. Report No. 1018700, February 2006 (CDS Vs 5.0).
9. Sheng Yan. Clinical Study Report – Protocol MV17150. A randomized, open-label, multicenter, efficacy and safety study examining the effects of duration of treatment and of a high induction dose of PEGASYS® in combination with daily COPEGUS® in patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous peginterferon alfa-2b/ribavirin combination therapy Report No. 1024190, November 2007. (CDS Vs 7.0).
10. Everson et al. Impact of Disease severity on outcome of anti-viral therapy for chronic Hepatitis C: Lessons learned from the HALT-C trial. Hepatology. Dec 2006. (CDS Vs 7.0).
11. Kaiser et al. Retreatment of HCV genotype 1 relapse patients to peginterferon/ribavirin with an extended treatment regimen of 72 weeks with consensus interferon /ribavirin versus peginterferon alfa/ribavirin. AASLD Nov 2-6 2007. (CDS Vs 7.0).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com alfainterferona 2a forma a alfaPeginterferona 2a. A alfainterferona 2a é produzida biosinteticamente usando-se a tecnologia de DNA recombinante sendo produto de um gene de interferon leucocitário humano clonado inserido e expresso em *Escherichia coli*. A estrutura da porção PEG afeta diretamente a farmacologia clínica de **Pegasys®**. Especificamente, o tamanho e a ramificação da porção PEG de 40 KD definem as características de absorção, distribuição e eliminação de **Pegasys®**. Favor consultar as informações de bula de ribavirina para as propriedades farmacodinâmicas da ribavirina.

### **Mecanismo de ação**

**Pegasys®** possui atividades antivirais e antiproliferativas *in vitro* da alfainterferona 2a. A interferona se conjuga aos receptores específicos na superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida iniciação da transcrição gênica. Os genes estimulados pela interferona modulam vários efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação.

Os níveis de HCV RNA declinam de maneira bifásica em pacientes respondedores com hepatite C que receberam **Pegasys®**. A primeira fase do declínio ocorre dentro de 24 a 36 horas após a primeira dose de **Pegasys®** e a segunda fase do declínio ocorre durante as próximas 4 a 16 semanas em pacientes que alcançam a resposta sustentada. **Pegasys®** na dose de 180 mcg por semana intensifica o processo de eliminação do vírus e melhora as respostas virológicas no final de tratamento, em comparação ao tratamento com alfainterferonas convencionais.

**Pegasys®** estimula a produção de proteínas efetoras como a neopterina sérica e 2'5'-oligoadenilato sintetase de maneira dose-dependente. A estimulação da 2'5'-oligoadenilato sintetase é máxima após doses únicas de 135 mcg até 180 mcg de **Pegasys®** e permanece sendo máxima durante o intervalo de dose de uma semana. A magnitude e a duração da atividade da 2'5'-oligoadenilato sintetase induzida por **Pegasys®** foi reduzida em indivíduos com mais de 62 anos de idade e em indivíduos com insuficiência renal significativa (depuração da creatinina de 20 a 40 mL/min). A relevância clínica desses resultados é desconhecida.

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de **Pegasys®** foi estudada em voluntários saudáveis e em pacientes infectados com o vírus da hepatite C. Os resultados em pacientes com hepatite crônica B foram semelhantes aos dos pacientes com hepatite crônica C.

### **Absorção**

A absorção de **Pegasys®** é sustentada com picos de concentração sérica atingidos 72 a 96 horas após sua aplicação subcutânea. As concentrações séricas são mensuráveis dentro de 3 a 6 horas após uma única injeção subcutânea de **Pegasys®** 180 mcg. Dentro de 24 horas, cerca de 80% do pico de concentração sérica é atingido. A biodisponibilidade absoluta de **Pegasys®** é de 84% e é semelhante à observada com a alfainterferona 2a. A exposição a **Pegasys®** foi reduzida nos estudos que avaliaram a administração de **Pegasys®** no braço em comparação com a administração no abdome e na coxa.

### **Distribuição**

**Pegasys®** é encontrado predominantemente na corrente sanguínea e no fluido extracelular, tal como visto pelo volume de distribuição em estado de equilíbrio dinâmico ( $V_{ss}$ ) de 6 a 14 litros após dose intravenosa em seres humanos. Com base nos estudos em ratos, o fármaco é distribuído para fígado, rins e medula óssea, assim como em altas concentrações para o sangue.

### **Metabolismo**

O metabolismo constitui o principal mecanismo de depuração de **Pegasys®**. O perfil metabólico de **Pegasys®** não está totalmente caracterizado. Em seres humanos, a depuração sistêmica de **Pegasys®** é cerca de 100 mL/h, que é 100 vezes mais baixa que a depuração da alfainterferona 2a convencional. Estudos em ratos indicam que os metabólitos de **Pegasys®** são excretados na urina e, em menor grau, na bile. Os rins eliminam menos de 10% da dose como alfapeginterferona 2a (40KD) inalterada. Embora a porção PEG permaneça acoplada à alfainterferona 2a, tanto o PEG quanto a alfainterferona 2a são metabolizados.

### **Eliminação**

Após a administração intravenosa, a meia-vida de **Pegasys®** em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 60 horas, em comparação a 3 a 4 horas para a alfainterferona convencional. A meia-vida terminal após administração subcutânea em pacientes é mais prolongada, com valor médio de 160 horas (84 a 353 horas). A meia-vida terminal determinada após a administração subcutânea pode refletir não apenas a fase de eliminação do composto, mas também a absorção prolongada de **Pegasys®**.

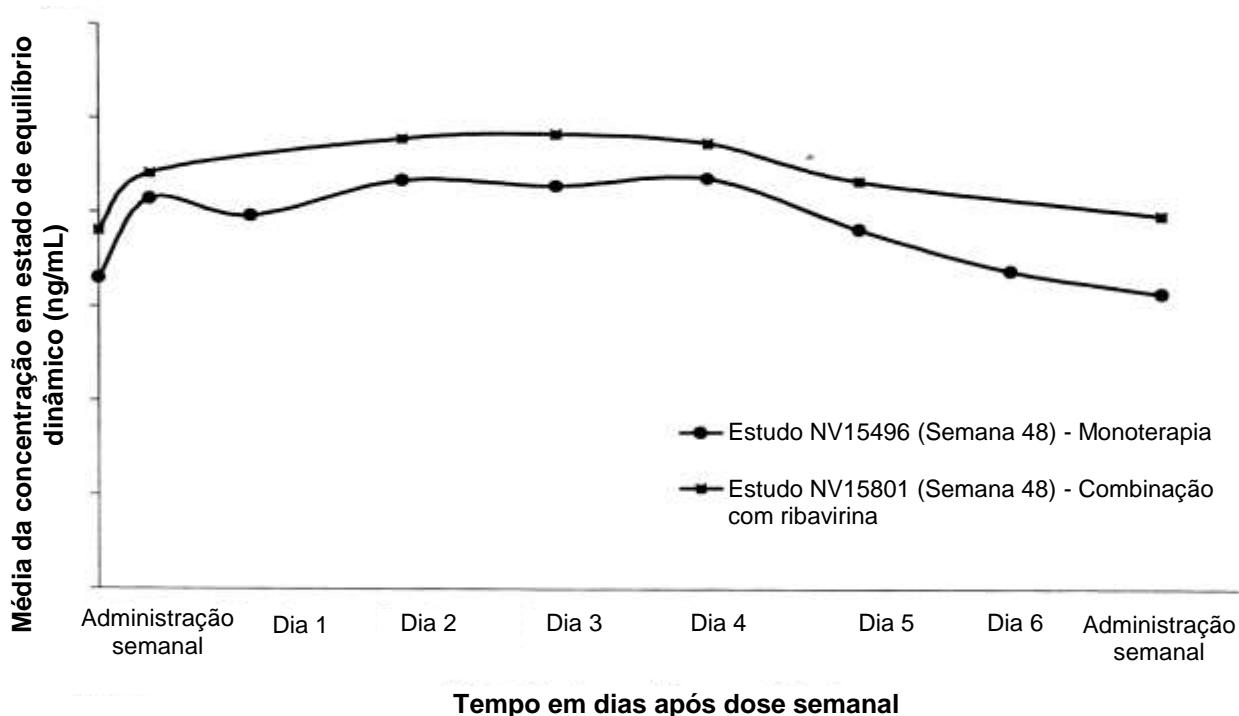
Foram observados aumentos proporcionais à dose na área sob a curva (ASC) e na concentração sérica máxima (Cmáx) em indivíduos saudáveis e em pacientes com hepatite crônica C após a dosagem de **Pegasys®** administrada uma vez por semana. Os parâmetros farmacocinéticos de **Pegasys®** para indivíduos saudáveis que receberam uma única injeção subcutânea de **Pegasys®** 180 mcg e para pacientes com hepatite crônica C que receberam 48 semanas de **Pegasys®** 180 mcg, uma vez por semana, encontram-se na Tabela 10.

**Tabela 10 – Parâmetros farmacocinéticos de Pegasys® após dose única e doses múltiplas de 180 mcg**

	Indivíduos saudáveis (N = 50)	Pacientes com hepatite crônica C no estudo NV15496 (N = 16)	
Parâmetro farmacocinético do <b>Pegasys®</b>	Dose única Média ± DP [Faixa]	Dose única Média ± DP [Faixa]	Dose na semana 48 Média ± DP [Faixa]
Cmáx (ng/mL)	14 ± 5 [6-26]	15 ± 4 [7-23]	26 ± 9 [10-40]
Tmáx (h)	92 ± 27 [48 – 168]	80 ± 28 [23 – 119]	45 ± 36 [0 – 97]
ASC <sub>1-168h</sub> (ng.h/mL)	1725 ± 586 [524 – 3013]	1820 ± 586 [846 – 2609]	3334 ± 994 [1265 – 4824]
Depuração/F (mL/h)	94 ± 56 [34 – 337]	83 ± 50 [33 – 186]	60 ± 25 [37 – 142]
Concentração de vale na semana 48 (ng/mL)	Não aplicável	Não aplicável	16 ± 6 [4 – 28]
Relação pico-vale na semana 48	Não aplicável	Não aplicável	1,7 ± 0,4 [1,1 – 2,5]
Acúmulo (ASC <sub>Semana48</sub> /ASC Dose Única)	Não aplicável	Não aplicável	2,3 ± 1,0 [1,1 – 4,0]

Em pacientes com hepatite crônica C, as concentrações séricas em estado de equilíbrio dinâmico aumentam de 2 a 3 vezes em comparação com valores de dose única e atingem estado de equilíbrio dinâmico dentro de 5 a 8 semanas de administração semanal. Uma vez atingido estado de equilíbrio dinâmico, não há acúmulo de alfapeginterferona 2a (40 KD). A relação pico-vale após 48 semanas de tratamento é cerca de 1,5 a 2,0. As concentrações séricas de alfapeginterferona 2a (40 KD) mantém-se durante 1 semana inteira (168 horas) (ver Figura 1).

**Figura 1 – Médias das concentrações em estado de equilíbrio dinâmico da alfapeginterferona 2a (40 KD) em pacientes com hepatite crônica C após monoterapia com Pegasys® 180 mcg (NV15496) e em combinação com ribavirina (NV15801).**



#### Farmacocinética em situações clínicas especiais:

##### Pacientes com insuficiência renal

Um estudo clínico avaliou 50 pacientes com hepatite crônica C com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 50 mL / min) ou grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL / min) ou com doença renal terminal necessitando de hemodiálise crônica. Os pacientes com insuficiência renal moderada que receberam **Pegasys®** 180 mcg uma vez por semana apresentaram exposição plasmática de alfaapeginterferona 2a semelhante à exposição verificada em pacientes com função renal normal. Os pacientes com insuficiência renal grave que receberam **Pegasys®** 180 mcg uma vez por semana apresentaram uma exposição 60% maior de alfaapeginterferona 2a do que os pacientes com função renal normal, portanto, uma dose reduzida de **Pegasys®** 135 mcg uma vez por semana é recomendada em pacientes com insuficiência renal grave. Em 18 pacientes com doença renal terminal que requerem hemodiálise crônica, a administração de **Pegasys®** 135 mcg uma vez por semana resultou em uma exposição 34% menor de alfaapeginterferona 2a do que em pacientes com função renal normal. Apesar da exposição menor de alfaapeginterferona 2a no plasma, os pacientes com insuficiência renal terminal apresentaram a maior frequência de reações adversas graves entre os outros grupos no estudo, provavelmente devido à gravidade e complexidade de comorbidades nesta população de pacientes.

##### Sexo

A farmacocinética de **Pegasys®** foi comparável entre indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino.

##### Idosos

A ASC ficou discretamente aumentada em indivíduos com mais de 62 anos, mas as concentrações máximas (Cmáx) foram semelhantes naqueles com mais ou menos de 62 anos de idade. Com base na exposição ao fármaco, resposta farmacodinâmica e tolerabilidade, não é necessária a redução na dose inicial de **Pegasys®** para pacientes geriátricos.

##### Pacientes não-cirróticos e cirróticos

A farmacocinética de **Pegasys®** foi semelhante entre indivíduos saudáveis e pacientes com hepatite crônica B ou C. Foram observados perfis farmacocinéticos e de exposição comparáveis em pacientes com cirrose apresentando doença hepática compensada e pacientes sem cirrose.

## **Segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicidade pré-clínica conduzidos com **Pegasys®** foram limitados, por causa da especificidade dos tipos de alfainterferonas. Estudos de toxicidade aguda e crônica foram realizados em macacos *Cynomolgus* e os achados observados em animais que receberam alfa-peginterferona 2a (40 KD) foram semelhantes em sua natureza aos produzidos pela alfainterferona 2a.

Estudos de toxicidade reprodutiva não foram realizados com **Pegasys®**. Como no caso de outras alfainterferonas, observou-se prolongamento do ciclo menstrual após a administração de alfa-peginterferona 2a (40 KD) em macacas. O tratamento com alfainterferona 2a resultou em aumento estatisticamente significativo na atividade abortiva em macacas *rhesus*. Embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos nos descendentes nascidos a termo, não podem ser excluídos efeitos adversos em seres humanos.

## **Pegasys® mais ribavirina**

Quando usado em combinação com ribavirina, **Pegasys®** não causou nenhum efeito em macacos não observado anteriormente com qualquer das substâncias ativas isoladas. A principal alteração relacionada ao tratamento foi anemia leve a moderada reversível, cuja gravidade foi maior que a produzida por qualquer das substâncias ativas isoladas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida às alfainterferonas, a produtos derivados de *Escherichia coli*, a polietilenoglicol ou a qualquer componente do produto;
- Pacientes com hepatite autoimune;
- Pacientes com cirrose descompensada;
- Pacientes cirróticos cointfectados HCV-HIV com escore *Child-Pugh*  $\geq 6$ , exceto se devido somente à hiperbilirrubinemia indireta causada por medicamentos como atazanavir e indinavir.

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 18 anos. Além disso, as soluções injetáveis de **Pegasys®** contêm álcool benzílico. Foram relatados raros casos de morte em neonatos e crianças associados à exposição excessiva ao álcool benzílico. Não se conhece a quantidade de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade ou efeitos adversos em neonatos ou crianças. Portanto, não se deve usar **Pegasys®** em neonatos ou crianças menores que 3 anos de idade.

**Este medicamento é contraindicado para uso por menores de 3 anos de idade e neonatos.**

## **Uso com ribavirina**

Efeitos teratogênicos e / ou embriocidas significativos têm sido demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina. A terapia com ribavirina é contraindicada em mulheres que estejam grávidas e em parceiros masculinos de mulheres que estejam grávidas. Deve-se ter extremo cuidado para evitar gravidez em pacientes do sexo feminino ou em parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam recebendo ribavirina. Desta forma, mulheres grávidas não devem ser expostas a terapia combinada de **Pegasys®** com ribavirina, devido ao uso de ribavirina (vide item “Gestação”).

A terapia com ribavirina não deve ser iniciada até que um resultado de teste de gravidez negativo seja obtido imediatamente antes do início da terapia.

Qualquer método de controle de natalidade pode falhar. Portanto, é muito importante que mulheres com potencial reprodutivo e seus parceiros usem simultaneamente duas formas de contracepção efetiva, durante o tratamento e por 6 meses após o tratamento ter sido concluído.

Favor consultar as informações de bula de ribavirina quando **Pegasys®** for usado em combinação com ribavirina.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

O tratamento com **Pegasys®** em monoterapia ou terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina deve ser administrado sob supervisão de um médico qualificado e poderá causar eventos adversos moderados a graves que exijam redução de dose, interrupção temporária ou descontinuação permanente da terapia.

### Testes laboratoriais

Antes de iniciar-se a monoterapia com **Pegasys®** ou a terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina, recomenda-se que todos os pacientes realizem testes laboratoriais hematológicos e bioquímicos convencionais. Após o início da terapia, os testes hematológicos devem ser realizados em 2 e 4 semanas e os testes bioquímicos em 4 semanas. Testes laboratoriais adicionais devem ser realizados periodicamente durante a terapia.

Os critérios de inclusão usados para os estudos clínicos de **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina podem ser considerados como uma orientação para determinação dos valores basais para início do tratamento:

- Número de plaquetas  $\geq 90.000/\text{mm}^3$ ;
- Número absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1500$  células/ $\text{mm}^3$ ;
- TSH e T<sub>4</sub> dentro dos limites da normalidade ou função tireoidiana adequadamente controlada;
- Coinfecção HCV-HIV; CD4<sup>+</sup>  $\geq 200/\text{mcL}$  ou  $200/\text{mcL} > \text{CD4}^+ \geq 100/\text{mcL}$  e HIV-1 RNA  $< 5.000$  cópias/ $\text{mL}$ , usando-se o Amplicor HIV Monitor Test, v 1.5.

Favor consultar as informações de bula da ribavirina em relação aos outros critérios laboratoriais de inclusão.

Os tratamentos com **Pegasys®** e **Pegasys®** e ribavirina foram associados a diminuições do número de leucócitos e do número absoluto de neutrófilos (NAN), geralmente a partir das 2 primeiras semanas de tratamento. Em estudos clínicos, reduções progressivas após 4 a 8 semanas de tratamento não foram frequentes. A redução de dose é recomendada quando a NAN diminui para níveis abaixo de 750 células/ $\text{mm}^3$ . No caso de pacientes com valores absolutos de neutrófilos abaixo de 500 células/ $\text{mm}^3$ , o tratamento deve ser suspenso até que os valores retornem para mais de 1000 células/ $\text{mm}^3$ . Nos estudos clínicos com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina, houve aumento na contagem absoluta de neutrófilos após a redução de dose ou a interrupção da terapia.

Os tratamentos com **Pegasys®** e **Pegasys®** e ribavirina associaram-se a reduções do número de plaquetas, que retornaram aos níveis pré-tratamento (basais) durante o período de observação pós-tratamento. A redução da dose é recomendada quando o número de plaquetas diminuir para níveis abaixo de 50.000/ $\text{mm}^3$ , e a interrupção da terapia é recomendada quando esse número diminuir abaixo de 25.000/ $\text{mm}^3$ .

Anemia (hemoglobina  $\leq 10$  g/dL) foi observada em 13% dos pacientes tratados em estudos clínicos com **Pegasys®** e ribavirina 1000 ou 1200 mg durante 48 semanas e em 3% dos pacientes tratados com **Pegasys®** e ribavirina 800 mg durante 24 semanas. A redução máxima na hemoglobina ocorreu nas 4 primeiras semanas de terapia com ribavirina. Deve-se obter hemograma completo pré-tratamento, nas semanas 2 e 4 de terapia e periodicamente depois disso. Em caso de qualquer alteração do estado cardiovascular, a terapia com ribavirina deve ser interrompida. Favor consultar também as informações de bula da ribavirina.

O uso da terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C que falharam ao tratamento prévio não foi estudado adequadamente em pacientes que descontinuaram a terapia prévia por eventos adversos hematológicos. Os médicos que considerarem a terapia nesses pacientes devem avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios de um novo tratamento.

Aconselha-se que seja obtido um hemograma completo pré-tratamento e, adicionalmente, hemogramas de rotina durante a terapia. A monoterapia com **Pegasys®** ou a terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina devem ser usadas com cautela em pacientes com número basal de neutrófilos  $< 1500$  células/ $\text{mm}^3$ , com número basal de plaquetas  $< 90.000/\text{mm}^3$  ou hemoglobina basal  $< 12$  g/dL. Como no caso de outras interferonas, deve-se ter cautela ao administrar **Pegasys®** em combinação com outros agentes potencialmente mielossupressores.

Pancitopenia (acentuado decréscimo em hemácias, neutrófilos e plaquetas) e supressão da medula óssea foram relatadas em literatura e ocorreram entre 3 a 7 semanas após a administração concomitante de ribavirina e azatioprina. Essa mielotoxicidade foi reversível dentro de 4 a 6 semanas após a retirada da terapia concomitante antiviral para HCV e da azatioprina e não houve recorrência com a reintrodução de qualquer um dos tratamentos isolados.

A segurança e eficácia do tratamento de **Pegasys®** e ribavirina não foram estabelecidas em pacientes que receberam transplante do fígado e outros órgãos. Assim como outras alfainterferonas, rejeições de transplante de fígado e rim têm sido reportadas com o uso de **Pegasys®**, sozinho ou em combinação com ribavirina.

### **Infecções**

A febre pode estar associada com um quadro de síndrome semelhante à gripe, chamado “síndrome gripal”, comumente relatado durante a terapia com interferona. No entanto, outras causas de febre persistente devem ser descartadas, particularmente em pacientes com neutropenia. Infecções sérias têm sido relatadas (bacterianas, virais e fúngicas) durante o tratamento com alfainterferonas, incluindo **Pegasys®**. Nesses casos deve-se iniciar imediatamente uma terapia anti-infecciosa apropriada e considerar a descontinuação do tratamento.

### **Distúrbios autoimunes**

Exacerbação de doença autoimune foi relatada em pacientes que receberam terapia com alfainterferona. **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina devem ser usados com cautela em pacientes com distúrbios autoimunes. O uso de alfainterferonas tem sido associado à exacerbação ou indução de psoríase. **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina tem de ser usado com cautela em pacientes com psoríase e, no caso de aparecimento ou piora de lesões psoriáticas, deve-se considerar a interrupção da terapia.

### **Distúrbios endócrinos**

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina podem causar ou agravar o hipertireoidismo e o hipotireoidismo. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes cujas anormalidades tireoidianas não podem ser tratadas adequadamente. Hiperglicemia, hipoglicemia e *diabetes mellitus* têm sido observadas em pacientes tratados com alfainterferonas. Os pacientes com essas afecções que não conseguem ser efetivamente controlados por meio da medicação, não devem iniciar a monoterapia com **Pegasys®** nem a terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina. Os pacientes que desenvolvem essas condições durante o tratamento e não conseguem ser controladas com medicação, devem interromper a terapia com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina.

### **Distúrbios neuropsiquiátricos**

Reações adversas psiquiátricas graves podem manifestar-se em pacientes que recebem terapia com interferonas, incluindo **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina. Depressão, pensamento suicida e tentativa de suicídio podem ocorrer em pacientes com e sem doença psiquiátrica prévia. **Pegasys®** em monoterapia e terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina devem ser usados com cuidado em pacientes que relatam história de depressão. Os médicos devem monitorar todos os pacientes quanto à evidência de depressão. Os médicos devem informar os pacientes quanto à possibilidade de desenvolvimento de depressão previamente ao início da terapia com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina e os pacientes devem relatar imediatamente qualquer sinal ou sintoma de depressão. Em casos graves, a terapia deve ser interrompida e deve-se procurar intervenção psiquiátrica.

### **Distúrbios oftalmológicos**

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, retinopatias (incluindo hemorragias da retina, manchas algodonosas, papiledema, neuropatia óptica e obstrução de artéria ou veia da retina), que podem resultar em perda de visão, foram reportadas após o tratamento com **Pegasys®**. Todos os pacientes devem ter um exame ocular basal. Pacientes com distúrbios oftalmológicos preexistentes (por exemplo, retinopatia diabética ou hipertensiva) devem realizar exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento com alfainterferona. Qualquer paciente que se queixar de redução ou perda de visão tem de sofrer imediatamente um exame ocular completo. **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina devem ser descontinuados em pacientes que desenvolvem um novo distúrbio oftalmológico ou um agravamento daquele já existente.

### **Distúrbios cardiovasculares**

Como as doenças cardíacas podem piorar por causa da anemia induzida pela ribavirina, pacientes com HCV e história de doença cardíaca significativa ou instável nos 6 meses precedentes não devem usar ribavirina. Eventos cardiovasculares como hipertensão, arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, dor

toráctica e infarto do miocárdio têm sido associados com terapias com interferona, incluindo **Pegasys®** e **Pegasys®** e ribavirina. Recomenda-se que pacientes com anormalidades cardíacas preexistentes realizem eletrocardiograma antes de iniciar a terapia. Se houver alguma deterioração do estado cardiovascular, a terapia deve ser interrompida. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

### **Hipersensibilidade**

Reações de hipersensibilidade agudas e sérias (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstricção, anafilaxia) foram raramente observadas durante a terapia com alfainterferona. Se tal reação se desenvolver durante o tratamento com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina, deve-se interromper o tratamento e instituir imediatamente terapia medicamentosa adequada. Exantemas transitórios não necessitam de interrupção do tratamento.

### **Distúrbios pulmonares**

De forma semelhante ao constatado com outras alfainterferonas, sintomas pulmonares incluindo dispneia, infiltrados pulmonares, pneumonia e pneumonite, incluindo casos fatais, têm sido relatados durante a terapia com **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina. Se houver evidência de infiltrados pulmonares persistentes ou inexplicados ou comprometimento de função pulmonar, o tratamento deve ser descontinuado.

### **Função hepática**

Em pacientes que desenvolvem evidência de descompensação hepática durante o tratamento, **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina devem ser descontinuados.

**HCV:** como no caso de outras alfainterferonas, têm sido observadas elevações nos níveis de ALT acima do valor basal em pacientes tratados com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina, incluindo pacientes com resposta virológica. Quando o aumento nos níveis de ALT for progressivo (apesar de redução de dose) ou acompanhado por elevação de bilirrubina, a terapia deve ser descontinuada.

**HBV:** diferentemente do HCV, exacerbações da doença durante a terapia não são incomuns e são caracterizadas por aumentos transitórios e potencialmente significativos da ALT sérica. Em estudos clínicos com **Pegasys®** em HBV, aumentos importantes de transaminases têm sido acompanhados por alterações leves em outros parâmetros da função hepática e sem evidência de descompensação hepática. Em aproximadamente metade dos casos que cursaram com elevações de ALT que excederam 10 vezes o limite superior da normalidade, a dose de **Pegasys®** foi reduzida ou suspensa até que as elevações de transaminases diminuíssem, enquanto que no restante, a terapia foi mantida sem alterações. Em todos os casos, recomendou-se uma monitoração mais frequente da função hepática.

**Coinfecção com HCV-HIV:** pacientes coinfectados com cirrose avançada que recebem terapia antiviral altamente ativa concomitantemente podem ter um risco aumentado de descompensação hepática e, possivelmente, morte quando tratados com alfainterferonas, incluindo **Pegasys®**, com ou sem ribavirina. . Durante o tratamento, os pacientes coinfectados devem ser monitorados cuidadosamente com relação a sinais e sintomas de descompensação hepática (incluindo ascite, encefalopatia, sangramento varicoso, distúrbio da função sintética hepática, exemplo: valor  $\geq 7$  na classificação de gravidade de Child-Pugh). A classificação de gravidade de Child-Pugh pode ser afetada por diversos fatores relacionados ao tratamento (ou seja, hiperbilirrubinemia indireta, albumina reduzida) e não necessariamente atribuível à descompensação hepática. O tratamento com **Pegasys®** deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com descompensação hepática.

### **Gestação**

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

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

**Pegasys®** não deve ser usado em mulheres grávidas. Ele não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade. Como no caso de outras alfainterferonas, prolongamento do ciclo menstrual acompanhado por redução e atraso no pico dos níveis de 17 $\beta$ -estradiol e progesterona foram observados durante a administração de alfapecinterferona 2a (40 KD) em macacas fêmeas. A descontinuação do tratamento foi acompanhada de retorno ao ritmo menstrual normal.

**Pegasys®** não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade masculina. Entretanto, o tratamento com alfainterferona 2a não afetou a fertilidade de macacos *rhesus* machos tratados por 5 meses com doses de até 25 x 10<sup>6</sup> UI/kg/dia.

**Pegasys®** não foi estudado quanto a seu efeito teratogênico. O tratamento com alfainterferona 2a resultou em aumento estatisticamente significativo na atividade abortiva das macacas *rhesus*. Não foram observados efeitos teratogênicos em descendentes nascidos a termo. Entretanto, como no caso de outras alfainterferonas, mulheres com potencial reprodutivo que estiverem recebendo terapia com **Pegasys®** devem ser aconselhadas a usar contraceção efetiva durante terapia.

### Lactação

Não se sabe se **Pegasys®** ou ribavirina são excretados no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e para se evitar qualquer potencial de reações adversas sérias em crianças lactentes decorrentes de **Pegasys®** ou ribavirina, a decisão de descontinuar a amamentação ou o tratamento deve ser feita com base na importância da terapia para a mãe.

### Carcinogênese e mutagênese

**Pegasys®** não foi testado quanto a seu potencial carcinogênico. **Pegasys®** não foi mutagênico e nem clastogênico quando foi testado no ensaio Ames de mutagenicidade bacteriana e no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em linfócitos humanos, na presença ou na ausência de ativação metabólica. Favor consultar também as informações de bula da ribavirina.

**Até o momento não há informações de que alfapecinterferona 2a possa causar doping.**

### Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas

Pacientes que desenvolvem tontura, confusão, sonolência ou cansaço devem ser avisados para evitar dirigir ou operar máquinas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não têm sido observadas interações farmacocinéticas entre **Pegasys®** e ribavirina nos estudos clínicos em pacientes com hepatite crônica C nos quais **Pegasys®** foi usado em combinação com ribavirina. A lamivudina também não apresentou efeito sobre a farmacocinética de **Pegasys®** nos estudos clínicos em pacientes com hepatite crônica B nos quais **Pegasys®** foi usado em combinação com lamivudina.

O tratamento com **Pegasys®** 180 mcg uma vez por semana durante 4 semanas não teve efeito sobre o perfil farmacocinético da tolbutamida (CYP2C9), da mefenitoína (CYP2C19), da debrisoquina (CYP2D6) e da dapsona (CYP3A4) em sujeitos saudáveis do sexo masculino. **Pegasys®** é um fraco inibidor do citocromo P450 1A2, com um aumento de 25% na ASC da teofilina observado no mesmo estudo. Efeitos comparáveis na farmacocinética da teofilina têm sido observados após tratamento com alfainterferona convencional. As alfainterferonas têm demonstrado afetar o metabolismo oxidativo de alguns fármacos por reduzirem a atividade das enzimas hepáticas microssomais do citocromo P450 (CYP). As concentrações séricas de teofilina devem ser monitoradas e devem ser feitos ajustes apropriados na dose de teofilina para pacientes que recebem terapia concomitante de teofilina e **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina.

Em um estudo farmacocinético com 24 pacientes com HCV que receberam concomitantemente terapia de manutenção com metadona (dose média de 95 mg; variação de 30 a 150 mg), o tratamento com **Pegasys®** 180 mcg subcutâneo uma vez por semana durante 4 semanas associou-se com concentrações médias de metadona 10% a 15% maiores que as concentrações médias basais. A importância clínica desse achado é desconhecida. No entanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade por metadona.

Não foram observadas evidências de interação entre fármacos em 47 pacientes coinfetados HCV-HIV que completaram um subestudo farmacocinético de 12 semanas para examinar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou estavudina). A exposição plasmática de ribavirina não pareceu ser afetada por administração concomitante desses nucleosídeos. A coadministração de ribavirina e didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou

seus metabólitos ativos (5'-trifosfato de dideoxiadenosina) é aumentada quando didanosina é coadministrada com ribavirina. Relatos de falência hepática fatal, bem como de neuropatia periférica, pancreatite, hiperlactatemia e acidose láctica sintomática têm sido reportados com o uso de ribavirina.

Um estudo clínico, investigando a combinação de telbivudina 600 mg/dia com alfa-peginterferona 2a 180 microgramas uma vez por semana por via subcutânea, indica que a combinação está associada a aumento do risco de neuropatia periférica. O mecanismo desse tipo de evento não é conhecido. Dessa maneira, o aumento do risco não pode ser excluído para outros interferons (peguiado ou padrão). Além disso, atualmente o benefício da combinação de telbivudina com alfa-interferona (peguiada ou padrão) não está estabelecida.

Azatioprina: a ribavirina, por meio do efeito inibitório na inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir no metabolismo da azatioprina ocasionando acúmulo da 6-metiltioinosina monofostato (6-MTIMP), que está associada à mielotoxicidade em pacientes tratados com azatioprina.

Em casos individuais nos quais o benefício da administração concomitante de ribavirina com azatioprina superam o risco potencial, é recomendado monitoramento hematológico frequente durante administração concomitante com azatioprina para identificação dos sinais de mielotoxicidade, e interrupção do tratamento com essas medicações, caso os sinais sejam encontrados.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM**

O produto deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Não congelar nem agitar. Manter guardado no cartucho para proteger da luz.

### **Prazo de validade**

Este medicamento possui prazo de validade de 48 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.**

### **Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

As seringas preenchidas de **Pegasys®** são fornecidas em seringas de vidro prontas para uso.

Somente seringas que contém soluções que sejam translúcidas e praticamente livre de partículas visíveis podem ser usadas.

Produtos para uso injetável devem ser inspecionados visualmente para garantir a ausência de partículas e o aspecto incolor antes de sua administração sempre que a solução e o recipiente permitirem.

### Descarte das seringas preenchidas:

Os itens mencionados a seguir devem ser seguidos estritamente no descarte das seringas e outros materiais cortantes de medicamentos:

- As seringas e agulhas não devem ser re-utilizadas;
- Deposite as seringas e agulhas em recipiente para objetos perfurocortantes;
- Mantenha este recipiente fora do alcance de crianças;
- Não use o lixo doméstico para descartar materiais perfurocortantes ou recipientes contendo agulhas, seringas ou dispositivos autoinjetores.
- O descarte de recipientes de perfurocortantes deve seguir as regulamentações locais vigentes ou de acordo com as instruções fornecidas pelo médico.

### Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida.

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Descarte os medicamentos conforme orientações disponíveis no sistema de coleta local.

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

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A administração de **Pegasys®** deve ser via subcutânea e limitada ao abdome e à coxa. A exposição a **Pegasys®** foi reduzida nos estudos que avaliaram a administração de **Pegasys®** no braço em comparação com a administração no abdome e na coxa.

### **Posologia**

#### **Dose omitida**

Em caso de atraso na administração de 1 ou 2 dias após a data programada, a dose recomendada deverá ser injetada o mais rápido possível. A próxima injeção deverá ser administrada no dia da semana que foi previamente agendado.

No caso de atraso de 3 a 5 dias, a dose recomendada deverá ser injetada o mais rápido possível, sendo que as próximas doses deverão ser administradas em intervalos de 5 dias até que retorne ao dia da semana que foi anteriormente agendado para as aplicações.

Exemplo: a injeção habitual de **Pegasys®** é na segunda-feira. Você se lembra na sexta-feira de que se esqueceu de aplicar a injeção na segunda-feira (4 dias de atraso). A dose deverá ser administrada imediatamente na sexta-feira, e a próxima deverá ser na quarta-feira (5 dias após a dose de sexta-feira). A próxima injeção será na segunda-feira, 5 dias após a injeção da quarta-feira. Dessa maneira, você estará de volta ao dia da semana que foi previamente agendado e deverá continuar as administrações na segunda-feira.

Para atraso de 6 dias após a data programada, deve-se esperar e aplicar a dose no próximo dia que corresponde ao dia da semana que foi previamente agendado.

Não use dose dobrada para compensar uma dose perdida.

### **Dosagem padrão**

#### **Hepatite crônica B**

A dose recomendada de **Pegasys®** para hepatite crônica B HBeAg-positivo e HBeAg-negativo é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdome ou na coxa. A duração recomendada da terapia é de 48 semanas.

#### **Hepatite crônica C**

A dose recomendada de **Pegasys®**, isolado ou em combinação com ribavirina em pacientes virgens de tratamento é de 180 mcg uma vez por semana. A ribavirina deve ser administrada por via oral, junto com a alimentação, quando for associada a **Pegasys®**. A duração recomendada da monoterapia com **Pegasys®** é de 48 semanas.

A duração da terapia combinada com ribavirina para hepatite crônica C depende do genótipo viral. Pacientes infectados com HCV genótipo 1 com HCV RNA detectável na semana 4, independentemente da carga viral pré-tratamento, devem receber 48 semanas de terapia. Em pacientes infectados com genótipo 1 com carga viral baixa (CVB) ( $\leq 800.000$  UI/mL) como valor basal ou genótipo 4 que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24, pode-se considerar um tratamento de 24 semanas. Entretanto, um tratamento de duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento com duração de 48 semanas. Nesses pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e fatores adicionais de prognóstico, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes com genótipo 1 e carga viral alta (CVA) ( $> 800.000$  UI/mL) como valor basal que se tornaram HCV RNA negativos na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24 deve ser ainda mais cuidadosa, visto que dados limitados disponíveis sugerem que isso pode ter impacto negativo significativo sobre a resposta virológica sustentada. (veja Tabela 11).

Os pacientes infectados com HCV genótipo 2 ou 3 que tiveram HCV RNA detectável na quarta semana, independentemente da carga viral pré-tratamento devem receber 24 semanas de terapia. O tratamento por 16 semanas pode ser considerado em pacientes com genótipo 2 ou 3 com CVB no período basal que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 de tratamento. Um total de 16 semanas de tratamento pode estar associado a risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 24 semanas. Nesses pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e presença de fatores adicionais de prognóstico ou clínicos, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes infectados com genótipo 2 e 3 com CVA como valor basal que se tornou HCV negativo na semana 4 deve ser ainda mais cautelosa, visto que isso pode ter impacto significativo sobre a resposta virológica sustentada.

Os dados disponíveis para pacientes infectados com genótipo 5 ou 6 são limitados. Portanto, recomenda-se o tratamento combinado com 1000/1200 mg de ribavirina por 48 semanas.

**Tabela 11– Recomendações de doses para terapia combinada de pacientes HCV**

Genótipo	Dose semanal de Pegasys®	Dose diária de ribavirina	Duração (semanas)
Genótipo 1CVB com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ou 48
Genótipo 1 CVA com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48
Genótipo 4 com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ou 48
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48
Genótipo 2 ou 3 CVB com RVR**	180 mcg	800 mg	16 ou 24
Genótipo 2 ou 3 CVA com RVR**	180 mcg	800 mg	24
Genótipo 2/ 3 sem RVR**	180 mcg	800 mg	24

\*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA indetectável na semana 4) e HCV RNA indetectável na semana 24

\*\*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo na semana 4)

CVB = ≤ 800.000 UI/mL; CVA = > 800.000 UI/mL

#### **Hepatite crônica C em pacientes com falha ao tratamento prévio**

A dose recomendada de Pegasys® em combinação com ribavirina é 180 mcg uma vez por semana. Em pacientes com < 75 kg e ≥ 75 kg, 1000 mg e 1200 mg de ribavirina, respectivamente, devem ser administrados. A ribavirina deve ser administrada por via oral, junto com a alimentação, quando for associada a Pegasys®. A duração recomendada de terapia são 72 semanas em pacientes com genótipo 1 ou 4 e 48 semanas em pacientes com genótipo 2 ou 3.

#### **Coinfecção HCV-HIV**

A dose recomendada de Pegasys®, isolado ou em combinação com 800 mg/dia de ribavirina, é de 180 mcg uma vez por semana durante 48 semanas, independentemente do genótipo. A segurança e a eficácia da terapia combinada com doses de ribavirina superiores a 800 mg diariamente ou com a duração da terapia inferior a 48 semanas ainda não foram estudadas.

#### **Previsibilidade de resposta virológica sustentada e não-resposta em pacientes sem tratamento prévio**

A resposta virológica precoce, definida como uma redução de pelo menos 2 log na carga viral da semana 12 em relação a carga viral no período basal (início do tratamento) ou níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12, tem sido considerada como fator preditivo para resposta virológica sustentada (ver Tabela 12).

**Tabela 12 – Valor preditivo da resposta virológica sustentada na semana 12 no regime de dose recomendada em pacientes com hepatite crônica C sob terapia combinada com Pegasys®**

Genótipo	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana 12	Sem resposta sustentada	Valor preditivo	Resposta na semana 12	Resposta sustentada	Valor preditivo
Genótipo 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genótipos 2 e 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

O valor preditivo negativo para a resposta sustentada em pacientes tratados com **Pegasys®** em monoterapia foi de 98%. Observou-se um valor preditivo negativo semelhante em pacientes coinfectados HCV-HIV tratados com **Pegasys®** em monoterapia ou em terapia combinada com ribavirina (100% ou 98%, respectivamente). Foram observados valores preditivos positivos de 45% e 70% em pacientes coinfectados HCV-HIV, respectivamente, com genótipo 1 e genótipos 2 e 3 que receberam terapia combinada.

**Previsibilidade de resposta virológica sustentada e não resposta em pacientes não respondedores prévios**  
Em pacientes não-respondedores retratados por 72 semanas, o melhor fator preditivo de resposta é a supressão viral na semana 12 (HCV RNA indetectável definido como HCV RNA <50 UI/mL). O valor preditivo negativo de supressão viral na semana 12 é 96% (324/339), e o valor preditivo positivo é 57%.

#### **Instruções de modificação de dose para Pegasys®:**

**Geral:** quando a modificação de dose é necessária por causa de reações adversas moderadas a graves (clínicas e/ou laboratoriais), a redução da dose inicial para 135 mcg geralmente é adequada. Entretanto, em alguns casos, torna-se necessária a redução da dose para 90 ou 45 mcg. O aumento da dose ou o retorno para a dose original podem ser considerados quando a reação adversa desaparecer ou melhorar.

**Hematológica:** recomenda-se redução da dose para 135 mcg quando a contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) for inferior a 750 células/mm<sup>3</sup>. Recomenda-se interrupção da terapia quando a CAN for inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, podendo ser reinstituída, inicialmente com 90 mcg de **Pegasys®**, quando os valores absolutos de neutrófilos retornarem para mais de 1000 células/mm<sup>3</sup> e sua contagem deve ser monitorada. Recomenda-se redução da dose para 90 mcg quando a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>. Recomenda-se interrupção da terapia quando a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/mm<sup>3</sup>.

**Insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose em pacientes adultos com insuficiência renal leve a moderada. Recomenda-se a redução da dose de **Pegasys®** para 135 mcg uma vez por semana em pacientes adultos com insuficiência renal grave. Em pacientes adultos com doença renal terminal, a dose inicial de **Pegasys®** utilizada deve ser de 135 mcg uma vez por semana (vide item “Farmacocinética em situações clínicas especiais”).

Independentemente da dose inicial ou do grau de insuficiência renal, os pacientes devem ser monitorados e reduções de dose de **Pegasys®** devem ser realizadas durante o período de tratamento em caso de reações adversas.

**Função hepática:** flutuações nos resultados dos testes de função hepática são comuns em pacientes com hepatite crônica. Entretanto, como observado com outras alfainterferonas, aumentos dos níveis da alanina aminotransferase (ALT) acima da linha de base foram observados em pacientes tratados com **Pegasys®**, incluindo pacientes com resposta virológica. Em caso de pacientes com HCV, a dose deve ser inicialmente reduzida para 135 mcg na presença de aumentos progressivos de ALT acima dos valores basais. Quando o aumento nos níveis de ALT for progressivo, apesar da redução de dose, ou acompanhado por aumento de bilirrubina ou evidência de descompensação hepática, a terapia deve ser interrompida.

Em caso de pacientes com HBV, aumentos transitórios nos níveis de ALT (algumas vezes excedendo dez vezes o limite superior da normalidade) não são incomuns e podem refletir o clareamento imune. Deve-se considerar continuar o tratamento com monitoração mais frequente da função hepática durante os aumentos de ALT. Se a dose de **Pegasys®** for reduzida ou suspensa, pode-se restaurar a terapia quando os níveis de ALT estiverem decrescendo.

#### **Modificação de dose da ribavirina quando administrada em terapia combinada:**

Para o manejo do tratamento da anemia aguda, a dose de ribavirina deve ser reduzida para 600 mg ao dia (200 mg pela manhã e 400 mg à noite), caso seja confirmada uma das seguintes situações:

- Paciente sem doença cardiovascular significativa que apresente queda dos níveis de hemoglobina para < 10 g/dL e ≥ 8,5 g/dL ou
- Paciente com doença cardiovascular estável que apresente uma queda dos níveis de hemoglobina ≥ 2 g/dL durante quaisquer 4 semanas de tratamento.

Ribavirina deve ser descontinuada nas seguintes circunstâncias:

- Paciente sem doença cardiovascular significativa que apresente redução confirmada dos níveis de hemoglobina para valores < 8,5 g/dL.
- Paciente com doença cardiovascular estável que mantiver um valor de hemoglobina < 12 g/dL, apesar de 4 semanas sob dose reduzida.

Quando a dose de ribavirina tiver sido suspensa por causa da manifestação clínica ou anormalidade laboratorial, pode-se fazer uma tentativa de reiniciá-la com 600 mg ao dia, e a seguir, aumentar a dose para 800 mg ao dia, dependendo do julgamento do médico. Entretanto, não se recomenda que a ribavirina seja aumentada até sua dosagem inicial (1000 ou 1200 mg).

Em caso de intolerância à ribavirina, a monoterapia com **Pegasys®** pode ser continuada.

Por favor, consulte as informações de bula de ribavirina.

#### **Populações especiais**

**Insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose em pacientes adultos com insuficiência renal leve a moderada. Recomenda-se a redução da dose de **Pegasys®** para 135 mcg uma vez por semana em pacientes adultos com insuficiência renal grave. Em pacientes com insuficiência renal terminal, deve-se usar uma dose inicial de **Pegasys®** de 135 mcg uma vez por semana. (vide item “Farmacocinética em situações clínicas especiais”).

Independentemente da dose inicial ou do grau de comprometimento renal, os pacientes devem ser monitorados, devendo ser realizadas reduções adequadas da dose de **Pegasys®** durante o curso de terapia se houver reações adversas (vide item “Instruções de modificação de dose para **Pegasys®**”). Por favor, consulte as informações de bula de ribavirina para informações relacionadas ao uso em pacientes com insuficiência renal.

**Uso geriátrico:** não é necessária modificação especial na dosagem de **Pegasys®** para pacientes idosos com base nos dados de farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade e segurança dos estudos clínicos.

**Insuficiência hepática:** **Pegasys®** demonstrou ser eficaz e seguro em pacientes com cirrose compensada (*Child-Pugh A*). **Pegasys®** não foi estudado em pacientes com cirrose descompensada (*Child-Pugh B* e *C* ou com varizes esofágicas hemorrágicas).

A classificação de *Child-Pugh* divide os pacientes nos grupos A, B e C ou "Leve", "Moderado" e "Grave", correspondendo aos valores de 5-6, 7-9 e 10-15, respectivamente.

Avaliação modificada

Avaliação	Grau de anormalidade	Valor
Encefalopatia	Nenhuma	1
	Grau 1–2	2
	Grau 3–4*	3
Ascite	Ausente	1
	Pequena	2
	Moderada	3
Bilirrubina sérica (mg/dL)	< 2	1
	2–3	2
	> 3	3

Unidade SI = mcmol e L	< 34	1
	34 – 51	2
	> 51	3
Albumina Sérica (g/dL)	> 3,5	1
	3,5-2,8	2
	< 2,8	3
INR	< 1,7	1
	1,7-2,3	2
	> 2,3	3

\* Graduação de acordo com Trey, Burns e Saunders (1966)

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas com outras alfainterferonas sozinhas ou em combinação com ribavirina podem ser esperadas com **Pegasys®** ou terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina.

### Experiência a partir de experimentos clínicos

A frequência e a gravidade das reações adversas mais comumente relatadas são semelhantes em pacientes tratados com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina e alfainterferona ou alfainterferona e ribavirina, respectivamente.

As reações adversas mais frequentemente relatadas com **Pegasys®** e **Pegasys®** e ribavirina foram predominantemente de intensidade leve a moderada e foram tratadas sem a necessidade de modificação de dose ou interrupção da terapia.

### Hepatite crônica B

Nos estudos clínicos de tratamento por 48 semanas e acompanhamento durante 24 semanas, o perfil de segurança de **Pegasys®** em hepatite crônica B foi semelhante ao observado em hepatite crônica C, embora a frequência de eventos adversos relatados tenha sido notavelmente menor nos casos de hepatite crônica B. Oitenta e oito por cento dos pacientes tratados com **Pegasys®** sofreram eventos adversos em comparação com 53% dos pacientes do grupo de controle com lamivudina, enquanto que 6% dos pacientes tratados com **Pegasys®** e 4% dos tratados com lamivudina sofreram eventos adversos graves durante os estudos. Cinco por cento dos pacientes foram retirados do tratamento com **Pegasys®**, por causa de eventos adversos ou anormalidades laboratoriais, enquanto que menos de 1% foi retirado do tratamento com lamivudina por razões de segurança. As taxas de descontinuação para pacientes com cirrose foram semelhantes às da população geral em cada grupo de tratamento. A adição de lamivudina não teve efeito no perfil de segurança de **Pegasys®**.

### Hepatite crônica C

Em ensaios clínicos, a incidência de descontinuação do tratamento para todos os pacientes, por causa de eventos adversos e anormalidades laboratoriais, foi de 9% no grupo monoterapia com **Pegasys®** e 13% no grupo **Pegasys®** combinado à ribavirina 1.000/1.200 mg, administrados durante 48 semanas. Respectivamente, apenas 1% ou 3% dos pacientes foram descontinuados do tratamento com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina por anormalidades laboratoriais. As taxas de descontinuação para pacientes com cirrose foram semelhantes às da população geral. Em comparação ao tratamento com **Pegasys®** e ribavirina 1.000/1.200 mg, durante 48 semanas, a redução da exposição que ocorre no tratamento durante 24 semanas com dose diária de ribavirina de 800 mg resultou em redução dos eventos adversos graves (11% contra 3%), descontinuação prematura por razões de segurança (13% contra 5%) e necessidade de modificação de dose de ribavirina (39% contra 19%).

### Hepatite crônica C em pacientes não respondedores prévios

No estudo que avaliou o impacto de 48 ou 72 semanas de tratamento para pacientes não-respondedores à alfaapeginterferona 2b mais ribavirina, a frequência da descontinuação do retratamento com **Pegasys®** foi 12% e com a ribavirina foi 13%, por causa de eventos adversos ou anormalidades laboratoriais, para pacientes no braço de 72 semanas. Em comparação, no braço de tratamento de 48 semanas, no que se refere à descontinuação do tratamento, 6% estavam relacionados a **Pegasys®** e 7% à ribavirina. Semelhantemente para pacientes com cirrose, as taxas de descontinuação do tratamento de **Pegasys®** e ribavirina foram mais altas nos braços de 72 semanas de tratamento (13% e 15%), comparado com os braços que foram tratados por 48

semanas (6% e 6%). Os pacientes que descontinuaram as medicações durante a terapia prévia por causa da toxicidade hematológica foram excluídos desse estudo.

No estudo de pacientes com fibrose avançada ou cirrose (contagem Ishak de 3 a 6) que não tinham respondido ao tratamento prévio e que apresentavam número basal de plaquetas próximo a 50.000/mm<sup>3</sup> foram tratados por 48 semanas. Por causa do predomínio alto do estado avançado de cirrose/fibrose e baixo número basal de plaquetas dos pacientes neste estudo, a frequência de anormalidades laboratoriais hematológicas nas primeiras 20 semanas do estudo foram: hemoglobina < 10 g/dL, 26,3%; NAN < 750/mm<sup>3</sup>, 30%; e plaqueta < 50.000/mm<sup>3</sup>, 13%.

### Coinfecção com HCV-HIV

Em pacientes coinfetados HCV-HIV, os eventos adversos clínicos relatados com **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina foram semelhantes aos observados em pacientes monoinfectados com HCV. Dados limitados de segurança (N = 51) estão disponíveis em pacientes coinfetados com contagens de células CD4<sup>+</sup> <200/mcL. No estudo NR15961, a incidência de descontinuação do tratamento por causa de eventos adversos clínicos, anormalidades laboratoriais ou eventos definidores de aids foram de 16% no grupo de monoterapia com **Pegasys®** e 15% no grupo com **Pegasys®** combinado a ribavirina 800 mg, administrados por 48 semanas. Respectivamente, 4% e 3% dos pacientes foram descontinuados do tratamento com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina devido a anormalidades laboratoriais. Na terapia combinada, ocorreu modificação da dose de **Pegasys®** em 39% e modificação da dose de ribavirina em 37% dos pacientes coinfetados. Eventos adversos graves foram relatados em 21% e 17% dos que receberam monoterapia com **Pegasys®** ou em combinação com ribavirina, respectivamente.

O tratamento contendo **Pegasys®** foi associado à redução no número absoluto de células CD4<sup>+</sup>, sem redução no seu percentual, durante o tratamento. O número de células CD4<sup>+</sup> retornou aos valores basais durante o período de acompanhamento do estudo. O tratamento com **Pegasys®** não teve impacto negativo aparente no controle da viremia do HIV durante a terapia ou acompanhamento.

A Tabela 13 mostra as reações adversas muito comuns que ocorreram em ≥ 10% dos pacientes que receberam **Pegasys®**, **Pegasys®** mais ribavirina ou alfainterferona 2b mais ribavirina em diferentes indicações.

**Tabela 13 – Reações adversas (incidência de ≥ 10% em qualquer grupo de tratamento)**

	HBV	HCV				HCV-HIV	HCV não respondentes prévios à terapia com alfaapeginterferona-2b
Sistema orgânico	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg*	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina	alfainterferona 2b + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina
	48 semanas (WV16240 + WV16241)	48 semanas (NV15801 + programa de monoterapia )	24 semanas (NV15942 )	48 semanas (NV15801 + NV15942)	48 semanas (NV15801)	48 semanas (NV15961)	72 semanas (MV17150 )
	N = 448	N = 827	N = 207	N = 887	N = 443	N = 288	N = 156
	%	%	%	%	%	%	%

<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>							
Anorexia	13	16	20	27	26	23	15
Redução de peso	4	5	2	7	10	16	9
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>							
Insônia	6	20	30	32	37	19	29
Depressão	4	18	17	21	28	22	16
Irritabilidade	3	17	28	24	27	15	17
Dificuldade de concentração	2	9	8	10	13	2	5
Ansiedade	3	6	8	8	12	8	6
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>							
Cefaleia	23	52	48	47	49	35	32
Tontura (exclui vertigem)	6	15	13	15	14	7	10
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>							
Dispneia	1	5	11	13	14	7	11
Tosse	2	4	8	13	7	3	17
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>							
Náusea	6	24	29	28	28	24	24
Diarreia	6	16	15	14	10	16	13
Dor abdominal	4	15	9	10	9	7	9
<b>Distúrbios cutâneos e tecido subcutâneo</b>							
Alopecia	17	23	25	24	33	10	18
Prurido	6	13	25	21	18	5	22
Dermatite	< 1	9	15	16	13	1	1
Pele seca	1	5	13	12	13	4	17
<b>Distúrbios ósseos, musculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo</b>							
Mialgia	25	37	42	38	49	32	22
Artralgia	10	26	20	22	23	16	15
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>							
Fadiga	21	49	45	49	53	40	36
Febre	52	35	37	39	54	41	20

Calafrios	6	30	30	25	34	16	12
Reação no local de injeção	7	22	28	21	16	10	12
Dor	1	11	9	10	9	6	6
Astenia	11	7	18	15	16	26	30

\*Em ensaios clínicos, 450 pacientes receberam **Pegasys®** em combinação com lamivudina. A adição de lamivudina não teve efeito no perfil de segurança de **Pegasys®**.

As reações adversas comuns, relatadas em  $\geq 1\%$ , mas  $< 10\%$ , na combinação de **Pegasys®** e ribavirina ou monoterapia com **Pegasys®** em pacientes com HBV, HCV e HCV-HIV foram:

Infecções: herpes simples, infecção urinária, bronquite, candidíase oral.

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: linfadenopatia, anemia, trombocitopenia.

Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo, hipertireoidismo.

Distúrbios neuropsiquiátricos: comprometimento de memória, distúrbio de paladar, parestesia, hipoestesia, tremores, fraqueza, distúrbios emocionais, alteração de humor, nervosismo, agressividade, redução da libido, enxaqueca, sonolência, hiperestesia, pesadelos, síncope.

Distúrbios oculares: borramento da visão, xeroftalmia, inflamação ocular, dor ocular.

Distúrbios do ouvido e de labirinto: vertigem, dor de ouvido.

Distúrbios cardíacos: palpitações, edema periférico, taquicardia.

Distúrbios vasculares: ruborização.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dor de garganta, rinite, nasofaringite, congestão sinusal, dispneia por esforço, epistaxe.

Distúrbios gastrointestinais: vômito, dispepsia, flatulência, boca seca, ulceração oral, sangramento gengival, estomatite, disfagia, glossite.

Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo: distúrbios de pele, exantema, eczema, psoríase, urticária, reação de fotossensibilidade, aumento de sudorese, sudorese noturna.

Distúrbios musculo-esqueléticos, ósseos e de tecido conjuntivo: dor óssea, dor nas costas, cervicalgia, cãimbras musculares, fraqueza muscular, dor musculo-esquelética, artrite.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários: impotência.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: síndrome semelhante a gripe, mal-estar, letargia, ondas de calor, dor torácica, sede.

Outras reações adversas relatadas em  $\geq 1$  a  $\leq 2\%$  dos pacientes com HCV-HIV que receberam a combinação **Pegasys®** e ribavirina incluíram: hiperlactatemia e acidose láctica, gripe, pneumonia, instabilidade emocional, apatia, zumbido, dor faringolaringiana, queilite, lipodistrofia adquirida e cromatúria.

Como no caso de outras terapias com alfainterferona, casos incomuns a raros dos seguintes eventos adversos graves têm sido relatados em pacientes que receberam a combinação de **Pegasys®** e ribavirina ou monoterapia com **Pegasys®** durante os ensaios clínicos: infecção no trato respiratório inferior, infecção cutânea, otite externa, endocardite, suicídio, superdosagem da substância, disfunção hepática, esteatose hepática, colangite, neoplasia hepática maligna, úlcera péptica, sangramento gastrintestinal, pancreatite, arritmia, fibrilação atrial, pericardite, fenômeno autoimune (por exemplo, PTI, tireoidite, psoríase, artrite reumatoide, LES), miosite, neuropatia periférica, sarcoidose, pneumonite intersticial com resolução fatal, embolia pulmonar, úlcera de córnea, coma, hemorragia cerebral, púrpura trombocitopênica trombótica, desordem psicológica e alucinação.

Raramente, a alfainterferona (incluindo **Pegasys®**) usada em combinação com ribavirina pode estar associada com pancitopenia, e muito raramente, tem sido relatada anemia aplásica.

### Pós-comercialização

Durante o período pós-comercialização, muito raramente, foram relatados eritema polimorfo, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, aplasia pura de células vermelhas (PRCA) e pensamento homicida na terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina. Desidratação tem sido raramente relatada na terapia combinada de **Pegasys®** e ribavirina. Assim como ocorre com outras alfainterferonas, foi relatado grave descolamento da retina na terapia combinada de **Pegasys®** e ribavirina.

Assim como com outras alfainterferonas, têm sido reportadas rejeições do transplante renal e de fígado com administração de **Pegasys®** sozinho ou em combinação com ribavirina.

Outra reação adversa notificada no cenário pós-comercialização foi a pigmentação da língua.

## **Resultados laboratoriais**

Para terapia combinada em pacientes HCV, favor consultar também as informações de prescrição aprovadas da ribavirina quanto aos seus efeitos nos parâmetros laboratoriais.

**Hematologia:** como no caso de outras alfainterferonas, o tratamento com **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina esteve associado a reduções em parâmetros hematológicos, que geralmente melhoraram com modificação de dose e retornaram aos níveis pré-tratamento dentro de 4 a 8 semanas após interrupção da terapia. Embora a toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia e anemia) tenha ocorrido mais frequentemente em pacientes com HCV-HIV, a maioria pode ser tratada por meio da modificação da dose e do uso de fatores de crescimento. Não foi frequente a necessidade de descontinuação prematura do tratamento.

**Hemoglobina e hematócrito:** embora o tratamento com **Pegasys®** em monoterapia tenha sido associado com pequenas reduções graduais na hemoglobina e hematócrito, menos de 1% de todos os pacientes com HCV (incluindo aqueles com cirrose) necessitou de modificação da dose por causa de anemia. Aproximadamente 10% dos pacientes em terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg por 48 semanas necessitaram de modificação da dose por causa de anemia. Anemia (hemoglobina em < 10 g/dL) foi relatada em 7% e 14% dos pacientes coinfetados HCV-HIV tratados com **Pegasys®** em monoterapia ou em combinação com ribavirina, respectivamente.

**Leucócitos:** o tratamento com **Pegasys®** esteve associado com reduções nos leucócitos totais e no número absoluto de neutrófilos. Aproximadamente 4% dos pacientes com HBV ou HCV que receberam **Pegasys®** e 5% dos pacientes com HCV que receberam **Pegasys®** e ribavirina apresentaram reduções transitórias no número absoluto de neutrófilos para níveis inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup> em algum momento durante a terapia. No estudo de indivíduos coinfetados HCV-HIV, 13% e 11% dos pacientes que receberam **Pegasys®** em monoterapia e terapia combinada, respectivamente, apresentaram reduções no número absoluto de neutrófilos abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>.

**Contagem de plaquetas:** o tratamento com **Pegasys®** esteve associado a reduções nas plaquetas. Em ensaios clínicos, aproximadamente 5% dos pacientes apresentaram reduções para níveis abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>, principalmente em pacientes com cirrose e naqueles que entraram no estudo com cerca de 75.000/mm<sup>3</sup> plaquetas no período basal. Em ensaios clínicos para a hepatite B, 14% dos pacientes apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>, principalmente os pacientes que entraram no estudo com baixo número basal de plaquetas. No estudo de indivíduos coinfetados HCV-HIV, 10% e 8% dos pacientes que receberam monoterapia com **Pegasys®** e terapia combinada, respectivamente, apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>.

**Função tireoidiana:** o tratamento com **Pegasys®** esteve associado a anormalidades clinicamente significativas nos parâmetros laboratoriais de avaliação da tireoide, necessitando de intervenção clínica. As frequências observadas com **Pegasys®** foram semelhantes às observadas com outras interferonas.

**Triglicerídeos:** foram encontrados níveis de triglicerídeos elevados em pacientes que receberam terapia com alfainterferona, incluindo **Pegasys®**.

**Anticorpos anti-interferona:** três por cento dos pacientes com HCV (25/835) que receberam **Pegasys®** com ou sem ribavirina desenvolveram baixos títulos de anticorpo neutralizante anti-interferona. Não é conhecida a importância clínica e patológica do aparecimento dos anticorpos neutralizantes séricos. Não foi observada correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou eventos adversos.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui ampliação de uso 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 Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA disponível em  
www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Têm sido relatadas superdosagens com **Pegasys®** envolvendo pelo menos duas injeções em dias consecutivos (em vez de intervalo semanal) até injeções diárias por uma semana (ou seja, 1260 mcg/semana). Nenhum desses pacientes sofreu eventos incomuns, graves ou limitadores do tratamento. Têm sido administradas doses semanais de até 540 e 630 mcg em ensaios clínicos de carcinoma de células renais e leucemia mielógena crônica, respectivamente. As toxicidades limitantes de dose foram fadiga, elevação de enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia compatíveis com terapia com interferona. Não têm sido relatados casos de superdosagem de ribavirina em estudos clínicos. Favor consultar a bula de ribavirina.

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

MS-1.0100.0565

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça,  
por F. Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst, Suíça.  
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**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/09/2019.**

CDS 18.0C\_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 <sup>3</sup>
05/04/2013	0258694/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
20/05/2013	0399837/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2013	0106906/13-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/05/2013	RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
15/04/2014	0292299/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	0292299/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2014	- CONTRAINDIÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAGEM - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS/VP	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
30/10/2015	957316/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2013	0308626/13-7 0308673/13-9	Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel e Inclusão do Local de Fabricação do Produto	28/09/2015	- Dizeres Legais	VPS/VP	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.

19/11/2015	1010836/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2015	1010836/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2015	- CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS/VP	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
22/06/2016	1964666/16-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2016	1964666/16-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2016	Dizeres legais	VPS/VP	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
11/10/2016	2377070/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/07/2016	2099201/16-7	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	19/09/2016	CUIDADOS DE ARMAZENAGEM	VPS	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
03/09/2019	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2019	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2019	<b>Bula profissional</b> - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  <b>Bula paciente</b> - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS/VP	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.

\*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: PEGASYS

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	<b>CNPJ</b>	33.009.945/0001-23	<b>Autorização</b>	1.00.100-4
<b>Processo</b>	25351.007922/0125	<b>Categoria Regulatória</b>	Novo	<b>Data do registro</b>	27/12/2001
<b>Nome Comercial</b>	PEGASYS	<b>Registro</b>	101000565	<b>Vencimento do Registro</b>	12/2026
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a			<b>Medicamento de referência</b>	-
<b>Classe Terapêutica</b>	ANTIVIROTICOS			<b>ATC</b>	ANTIVIROTICOS
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula Paciente</b>		<b>Bula Profissional</b>	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	135 MCG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 1 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650014	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	-				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				

<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	135 MCG SOL INJ CT 1 SER PREENCHIDA VD INC 0,5 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650022	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	36 meses

<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	-
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD. - - SUÍÇA</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	135 MCG SOL INJ CT 4 SER PREENCHIDAS VD INC 0,5 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650030	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	36 meses

<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	-
<b>Local de Fabricação</b>	• F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD. - - SUÍÇA
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

<b>Nº</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Registro</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Data de Publicação</b>	<b>Validade</b>
4	180 MCG SOL INJ CT 1 SER PREENCHIDA VD TRANS 0,5 ML <b>ATIVA</b>	1010005650049	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	48 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	-				
<b>Local de Fabricação</b>	• F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. - - SUÍÇA				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				

<b>Destinação</b>	Comercial Institucional Hospitalar				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	180 MCG SOL INJ CT 4 SER PREENCHIDAS VD TRANS 0,5 ML  <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1010005650057	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	48 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	-				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. -- SUÍÇA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial Institucional Hospitalar				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

6	135 MCG SOL INJ CT 4 FA VD INC X 1 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650065	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	-				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	180 MCG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 1 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650073	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	-				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				

<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	180 MCG SOL INJ CT 4 FA VD INC X 1 ML <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650081	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	-				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

9	135 MCG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS 0,5 ML X 1 CAN APPLIC <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650091	*****	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	PEGASYS PROCLICK				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - SERINGA DE VIDRO TRANSPARENTE PREENCHIDA</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROCHE DIAGNOSTICS GMBH --- ALEMANHA</li> <li>CATALENT BELGIUM S.A - Font Saint-Landry - BÉLGICA</li> <li>F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. -- SUÍÇA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR ) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial Institucional				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	135 MCG SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS 0,5 ML X 4 CAN APPLIC <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650103	*****	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	PEGASYS PROCLICK				

<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - SERINGA DE VIDRO TRANSPARENTE PREENCHIDA</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROCHE DIAGNOSTICS GMBH- - ALEMANHA</li> <li>CATALENT BELGIUM S.A - Font Saint-Landry - BÉLGICA</li> <li>F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. -- SUÍÇA</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR ) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial Institucional
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	135 MCG SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS 0,5 ML X 12 CAN APPLIC <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650111	*****	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	PEGASYS PROCLICK				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - SERINGA DE VIDRO TRANSPARENTE PREENCHIDA</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. -- SUÍÇA</li> <li>CATALENT BELGIUM S.A - Font Saint-Landry - BÉLGICA</li> <li>ROCHE DIAGNOSTICS GMBH- - ALEMANHA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				

<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR ) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
<hr/>					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	180 MCG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS 0,5 ML X 1 CAN APPLIC <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650121	*****	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	PEGASYS PROCLICK				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - SERINGA DE VIDRO TRANSPARENTE PREENCHIDA</li> <li>• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CATALENT BELGIUM S.A - Font Saint-Landry - BÉLGICA</li> <li>• ROCHE DIAGNOSTICS GMBH- - - ALEMANHA</li> <li>• F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. - - SUÍÇA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR ) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	-				

<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	180 MCG SOL INJ CT 4 SER PREENC VD TRANS 0,5 ML X 4 CAN APLIC <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650138	*****	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	PEGASYS PROCLICK				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - SERINGA DE VIDRO TRANSPARENTE PREENCHIDA</li> <li>• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ROCHE DIAGNOSTICS GMBH- - - ALEMANHA</li> <li>• F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. - - SUÍÇA</li> <li>• CATALENT BELGIUM S.A - Font Saint-Landry - BÉLGICA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR ) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

14	180 MCG SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS 0,5 ML X 12 CAN APLIC <b>CANCELADA OU CADUCA</b>	1010005650146	*****	27/12/2001	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	PEGASYS PROCLICK				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - SERINGA DE VIDRO TRANSPARENTE PREENCHIDA</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ROCHE DIAGNOSTICS GMBH -- ALEMANHA</li> <li>CATALENT BELGIUM S.A - Font Saint-Landry - BÉLGICA</li> <li>F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. -- SUÍÇA</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTANEA				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR ) INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	-				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	90 MCG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS 0,5 ML <b>ATIVA</b>	1010005650154	SOLUÇÃO INJETAVEL	27/12/2001	36 meses
<b>Princípio Ativo</b>	alfapeginterferona 2a				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	-				

<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ROCHE DIAGNOSTICS GMBH. - NONNENWALD 2, 82372 PENZBERG - ALEMANHA</li><li>• F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. - - SUÍÇA</li></ul>
<b>Via de Administração</b>	SUBCUTÂNEA
<b>Conservação</b>	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C ( REFRIGERADOR )
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial Institucional Hospitalar
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não



**Ursacol<sup>®</sup>**

**Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda  
Comprimido  
50mg, 150mg e 300 mg**





## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **Ursacol®**

#### **ácido ursodesoxicólico**

##### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos 50 mg: Embalagem com 20 ou 30 unidades.  
Comprimidos 150 mg: Embalagem com 20 ou 30 unidades.  
Comprimidos 300 mg: Embalagem com 20 ou 30 unidades.

##### **USO ORAL**

##### **USO ADULTO**

##### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

ácido ursodesoxicólico.....	50 mg
Excipientes: lactose, povidona, crosppovidona, estearato de magnésio.....	q.s.p.1 comprimido
ácido ursodesoxicólico.....	150 mg
Excipientes: lactose, povidona, crosppovidona, estearato de magnésio.....	q.s.p.1 comprimido
ácido ursodesoxicólico.....	300 mg
Excipientes: lactose, povidona, crosppovidona, estearato de magnésio.....	q.s.p.1 comprimido

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado para doenças hepato-biliares e colestáticas crônicas nas seguintes situações:

- Dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm, que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma, ou que apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal;
- Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária;
- Litase residual do coléodo ou síndrome pós-colecistectomia;
- Dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia;
- Discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas;
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia;
- Terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase;
- Alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases).

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um ensaio clínico não controlado avaliou o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) em 42 pacientes com cálculos biliares radiotransparentes. Os participantes receberam 9 mg/kg/dia de AUDC por 1 ano, com controles radiológicos da dimensão dos cálculos aos 3, 6 e 12 meses de seguimento. Dissolução completa dos cálculos de colesterol foi reportada em 40% dos casos, com algum grau de dissolução dos cálculos em 73% dos pacientes. A tolerância foi considerada excelente e nenhum caso de diarréia ocorreu. A melhora da dispepsia e de cólicas abdominais também foi significativa ( $p<0,001$ ) durante o tratamento com AUDC (Voirol M, 1983).

O uso de Ursacol® em doses variadas (3 mg/kg/dia a 16 mg/kg/dia) foi avaliado em um ensaio clínico não controlado, que incluiu 40 indivíduos com cálculos biliares radiotransparentes. Pacientes com cálculos de até 15 mm foram aleatoriamente divididos em 3 grupos com doses diárias diferentes de Ursacol® (3-6 mg/kg/dia, 8-10 mg/kg/dia e 14-16 mg/kg/dia) e acompanhados por 12 meses. Pacientes com cálculos maiores que 15 mm eram alocados em um grupo a parte, com dose de Ursacol® de 8-10 mg/kg/dia. Dissolução do cálculo era considerada parcial quando havia redução de no mínimo 50% em número e diâmetro dos cálculos ao colecistograma. Pacientes tratados por um ano não apresentaram alterações de colesterol ou triglicírides durante o tratamento e relataram diminuição de cólicas, flatulência e distensão abdominal. Ursacol® aparentemente se mostrou eficaz na dissolução de cálculos biliares em vesículas funcionantes com doses que variaram de 5 a 10 mg/kg/dia com baixo índice de efeitos adversos. Apesar de não haver diferença estatística, o grupo que fez uso de doses mais altas (14-16 mg/kg/dia) mostrou uma tendência a menor taxa de dissolução dos cálculos em avaliação após 6 e 12 meses de uso de Ursacol® (Attili A. e cols, 1981).

Com relação as alterações quali e quantitativas da bile e da discinética causados pela cirurgia bariátrica e pela rápida perda ponderal, o Ursacol® (ácido ursodesoxicólico) demonstrou eficácia e segurança tanto em gastroplastia/gastrectomia vertical quanto na derivação do trato gastrointestinal conforme os estudos realizados e descritos abaixo:





#### *Gastoplastia ou gastrectomia vertical*

- A redução da colestase foi confirmada em meta-análise (Uy, 2008) que, a despeito da heterogenicidade decorrente em boa parte de regimes posológicos diversos (300 a 1200mg), houve redução significativa de 27,7 para 8,8% na colelitíase após cirurgias bariátricas ( $p<0,01$ ) com o uso do Ursacol® (ácido ursodesoxicólico)
- Em outro estudo (Adams, 2015) com 75 pacientes foram divididos entre grupos Ursacol 300mg (dose mínima recomendada nos concursos americano e europeu) e placebo administrados após gastrectomia vertical. Destes 75, 59 chegaram até 6 meses de acompanhamento – onde o grupo placebo 40% e 11% do grupo Ursacol® (ácido ursodesoxicólico) apresentaram colelitíase ao ultrassom, com redução do risco relativo de  $p=0,032$
- em um estudo com amostragem mais expressiva de 406 pacientes (Abdallah, 2017) com uso de Ursacol 600mg também houve resultado positivo em termos da administração de Ursacol nesta população: 5% dos pacientes do grupo placebo e nenhum do Ursacol apresentaram colelitíase ( $p=0,0005$ )

#### *Derivação do trato gastrointestinal*

- estudo em 319 pacientes após derivação em Y-de-Roux (Swartz, 2005) nos quais 7,5% não usaram ácido ursodesoxicólico e 92,5% o fizeram, mostrou risco de progressão para colecistectomia de 25% no primeiro grupo e 9,8% no segundo ( $p<0,05$ ), mesmo com baixas taxas de adesão ao tratamento relatadas (48,8% dos paciente utilizaram a medicação)
- uma revisão (Quesada, 2010) sobre as opções profilática, cirúrgica e uso do ácido ursodesoxicólico sugere eficácia da medicação na redução do aparecimento de colelitíase em pacientes após cirurgia bariátrica

**Ursacol®** melhora prurido e reduz os níveis de transglutaminase glutâmico pirúvica (TGP) e gama-glutamil transferases (GAMA-GT) nas colestases intrahepáticas.

Em um estudo “crossover” com seguimento de 30 meses envolvendo 10 crianças, o ácido ursodesoxicólico melhorou o prurido em 6 pacientes. Após 12 meses havia redução significativa de GAMA-GT e TGP. (Narkewicz MR. e cols, 1998).

Em um estudo com pacientes com colestase familiar progressiva, 61% dos pacientes apresentaram melhora dos testes hepáticos com uso do ácido ursodesoxicólico. (Jacquemin E e cols, 2001).

A cirrose biliar primária é uma doença colestática progressiva de causa desconhecida, com provável etiologia autoimune, para a qual não existe tratamento definitivo até o momento.

Em um estudo clínico controlado, 30 pacientes portadores de cirrose biliar primária foram avaliados com o uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) 10 mg/kg/dia associado ou não a prednisolona 10 mg/dia por 9 meses. Houve redução significativa dos níveis séricos das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase), enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase) e de imunoglobulinas nos dois grupos. Na análise comparativa das biópsias hepáticas realizadas no início e ao final do tratamento, houve melhora histológica significativa ( $p<0,003$ ) no grupo que tomou a associação: ácido ursodesoxicólico e prednisolona (Leuschner M. e cols, 1996).

Pacientes portadores de CBP em uso de AUDC na dose de 10mg/kg/dia há pelo menos 6 meses e sem normalização dos níveis séricos de enzimas hepáticas, canaliculares e imunoglobulinas foram convidados a participar de um estudo multicêntrico randomizado controlado que comparou a utilização de AUDC nas doses de 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia (Van Hoogstraten HJF. e cols, 1998). Sessenta e um pacientes foram incluídos e divididos em dois grupos de acordo com a dosagem de AUDC a ser administrada diariamente por 6 meses. Foram avaliados sintomas, marcadores bioquímicos hepáticos e enriquecimento biliar com AUDC. No grupo que tomou a dose de 20mg/kg/dia, houve redução significativa nos valores séricos de enzimas hepáticas, canaliculares, imunoglobulina M e colesterol. Notou-se ainda um enriquecimento biliar com AUDC de 37% para 46% no grupo que tomou a dose de 20 mg/kg/dia ( $p=0,02$ ). Não houve diferenças significativas entre os valores iniciais e finais dos mesmos marcadores ou enriquecimento biliar entre os pacientes que tiveram a dose de AUDC mantida em 10 mg/kg/dia. Não houve diferença nos relatos de sintomas ou nos níveis de bilirrubinas entre os grupos (Van Hoogstraten HJF. e cols 1998).

Em um estudo randomizado, controlado com placebo, cento e noventa e dois pacientes foram acompanhados por 2 anos, com realização de biópsia hepática no início e ao final do estudo (Pares A. e col, 2000). Verificou-se que o uso de AUDC na dose de 14 a 16 mg/kg/dia diminuiu os níveis séricos de enzimas hepáticas e canaliculares e de colesterol, assim como também houve melhora do prurido, da fadiga e da presença de xantomas. Observou-se, através da análise histológica, melhora da inflamação portal e da necrose lobular (Pares A. e cols, 2000).

O uso de **Ursacol®** é seguro e indicado na prevenção da progressão da cirrose biliar primária.

Em estudo duplo-cego, randomizado, controlado, foi avaliado se um regime de seis meses de tratamento com 500mg diários de AUDC seria capaz de reduzir a incidência do aparecimento de cálculos biliares em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Dos 152 pacientes incluídos, 76 receberam AUDC e 76 receberam placebo. A formação de cálculos foi significativamente menor no grupo tratado na avaliação de ultrassom feita 12 meses após a cirurgia (3% vs 22%  $p=0,0018$ ) e também 24 meses após a cirurgia (8% vs 30%  $p=0,0022$ ) (Miller K. e cols, 2003).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

**Ursacol®** contém ácido ursodesoxicólico (AUDC), que é um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana, embora em quantidade limitada (menos de 5% do total de ácidos biliares). **Ursacol®** tem ação colerética convertendo a bile litogênica em uma bile não litogênica prevenindo a formação e favorecendo a dissolução gradativa dos cálculos, porém difere de outros ácidos biliares diidroxilados por não apresentar atividade citotóxica.

**Ursacol®** obtém uma dessaturação da bile através de uma redução na absorção e na síntese do colesterol (por inibição da beta-HMG CoA-redutase) sem interferir na síntese de ácidos biliares. Desta forma, altera a composição da bile de supersaturada para insaturada. Em complemento à solubilização do colesterol em micelas, promove a formação de complexos de cristais de colesterol líquido, causando sua dispersão em meio aquoso, o que acelera a remoção do colesterol da vesícula biliar para o interior do intestino, onde é inibida sua absorção, sendo então eliminada, ou seja, proporciona uma melhora da secreção biliar. Assim, mesmo que a administração de doses elevadas não resulte em concentração de AUDC superior a 60% do total de ácidos biliares, a bile “rica em AUDC” solubiliza o colesterol. Estas várias ações de **Ursacol®** combinam-se para alterar a bile dos pacientes com cálculos biliares, de “precipitadora de colesterol”, para “solubilizadora de colesterol”.

A ação benéfica do **Ursacol®** deve-se também, a um balanço positivo na retenção de ácidos biliares hidrofílicos em detrimento de ácidos biliares hidrofóbicos, os quais podem causar danos celulares levando a lesões do hepatócito, apoptose, necrose hepática e em consequência, à fibrose e à cirrose. Por suas propriedades, o **Ursacol®** inibe competitivamente a absorção ileal desses ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, com estabilização da membrana do hepatócito.

Por outro lado, a administração crônica de AUDC parece aumentar o transporte canalicular e o fluxo biliar. O AUDC exerce seus efeitos anticolestáticos através da proteção das membranas da árvore biliar e do estímulo da secreção biliar comprometida, pois reduz as propriedades detergentes citotóxicas dos sais biliares (litocolato, desoxicolato e quenodesoxicolato), os quais apresentam concentrações elevadas em pacientes com





doenças hepáticas crônicas. A terapia com Ursacol® determina também, uma melhora dos testes de função hepática (fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gama-glutamil transferase) e dos sintomas de prurido e fadiga.

O mecanismo de ação de Ursacol® na cirrose biliar primária ainda não é totalmente conhecido. No entanto, o AUDC tem apresentado atividade imunomoduladora, especialmente nas doenças hepáticas crônicas, pois diminui de forma significante a expressão de抗ígenos de histocompatibilidade (HLA classes I e II) nos hepatócitos, pela redução da influência dos ácidos biliares hidrofóbicos com consequente redução da lesão hepatocelular.

Desta forma, são reconhecidos 5 mecanismos de ação para o AUDC:

- Redução da bile hidrofóbica e, portanto, tóxica pela substituição de ácidos biliares hidrofóbicos no “pool” de ácidos biliares;
- Efeito citoprotetor da membrana dos hepatócitos e das células cuticulares dos ductos biliares;
- Ação imunomoduladora;
- Estimulação da secreção biliar;
- Dissolução de cálculos biliares (*gallstones*).

Dependendo da fisiopatologia da doença hepática, o mecanismo de ação do AUDC pode ser diferente.

#### Farmacocinética

##### - Absorção

Cerca de 90% da dose terapêutica é absorvida no intestino delgado por difusão passiva após a administração oral de Ursacol®. O efeito terapêutico do AUDC depende de suas concentrações na bile, não sendo os níveis séricos de utilidade clínica. O AUDC pode ser solubilizado e transportado com mais eficiência em meio moderadamente alcalino, como o do íleo, além de ser rapidamente absorvido por via oral e entrar na via entero-hepática.

Após administração repetida, a concentração do AUDC na bile alcança o equilíbrio dinâmico (*steady state*) após três meses. No entanto, a concentração total de AUDC nunca é superior a 60% da concentração total de ácidos biliares, nem mesmo com o uso de doses elevadas. Após descontinuação da terapia com AUDC, sua concentração diminui rapidamente depois de uma semana para 5 a 10% dos níveis de equilíbrio (*steady state*).

A meia-vida biológica do AUDC é de aproximadamente 3,5 a 5,8 dias.

Uma resposta inicial ao tratamento (dissolução dos cálculos biliares) é esperada em um período de 3 a 6 meses de uso contínuo.

##### - Distribuição

Após a absorção oral, o AUDC é conduzido exclusivamente para o fígado através da circulação porta. Esta extração é tão eficiente que somente quantidades muito pequenas podem alcançar a circulação. No fígado, é conjugado com os aminoácidos glicina ou taurina e excretado para dentro dos ductos biliares hepáticos. É concentrado na vesícula e expelido no duodeno junto com a bile durante resposta fisiológica à alimentação. Em indivíduos saudáveis, pelo menos 70% do AUDC (não-conjugado) ligam-se às proteínas plasmáticas.

##### - Metabolismo

O AUDC conjugado com taurina ou glicina é sulfatado tornando-se solúvel em água e eliminado nas fezes. Além da conjugação hepática, o AUDC não é catabolizado de forma apreciável pelo fígado ou pela mucosa intestinal. Uma pequena parte pode sofrer degradação bacteriana (7-desidroxilação) a cada ciclo de circulação entero-hepática, transformando-se em ácido 7-cetolítico e litocólico, os quais são muito hidrossolúveis e são eliminados nas fezes. Não existe referência de dano hepático associado com o AUDC usado terapeuticamente.

##### - Eliminação

Os ácidos biliares são eliminados do corpo quase totalmente por via fecal (95%) depois de sete dias e, apenas uma quantidade residual é eliminada pela urina (menos de 1%).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Ursacol® é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum de seus excipientes.
- Úlcera péptica ativa.
- Doença intestinal inflamatória e outras condições do intestino delgado, colon e fígado, que possam interferir com a circulação entero-hepática de sais biliares (ressecção ileal e estoma, colestase intra e extra hepática, doença hepática severa).
- Côlicas biliares freqüentes.
- Inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar.
- Oclusão do trato biliar (oclusão do ducto biliar comum ou um ducto cístico).
- Contratilidade comprometida da vesícula biliar.
- Cálculos biliares calcificados radiopacos.

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante os primeiros 3 meses de tratamento, os parâmetros de função hepática AST (TGO), ALT (TGP) e gama GT devem ser monitorados pelo médico a cada 4 semanas e depois a cada 3 meses. Este monitoramento, além de identificar os pacientes respondedores e não respondedores que estão em tratamento, também permitirá a detecção precoce de uma potencial deterioração hepática, particularmente em pacientes com estágio avançado de cirrose biliar primária.

##### Quando usado na dissolução de cálculos biliares de colesterol:

Um pré-requisito para iniciar o tratamento que visa dissolver cálculos vesiculares com o ácido ursodesoxicólico é a sua origem no colesterol. Um indicador confiável é a sua radiotransparência (transparência aos raios - X).

Os cálculos biliares com grande probabilidade de dissolução são os de pequenas dimensões, numa vesícula biliar funcionante.

Em pacientes sob tratamento de dissolução de cálculos biliares, é adequado verificar a eficácia da droga por meio de colecistografia ou exames ecográficos a cada 6 meses.

Se não for possível visualizar a vesícula biliar em exames de raio-X, em casos de cálculos biliares calcificados, comprometimento da contratilidade da vesícula biliar, ou episódios freqüentes de cólica biliar, Ursacol® não deve ser utilizado.





Pacientes femininas fazendo uso de Ursacol® para dissolução de cálculos devem utilizar métodos contraceptivos não-hormonais efetivos, visto que métodos contraceptivos hormonais podem aumentar a litíase biliar.

No tratamento de cirrose biliar primária em estágio avançado casos muito raros de descompensação de cirrose hepática regrediram parcialmente após a descontinuidade do tratamento.

Em pacientes com cirrose biliar primária, em raros casos os sintomas clínicos podem piorar no início do tratamento, por exemplo, a coceira pode aumentar. Neste caso a dose de Ursacol® deve ser reduzida e gradualmente elevada novamente. A dose deve ser reduzida em caso de diarréia e se persistir a terapia deve ser descontinuada.

Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose galactose, não devem tomar este medicamento.

Ácido ursodesoxicólico não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### Uso em idosos

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento, salvo em situações especiais.

#### Gravidez e lactação

Estudos em animais não demonstraram influências no uso de ácido ursodesoxicólico na fertilidade. Dados humanos quanto aos efeitos na fertilidade durante o tratamento com ácido ursodesoxicólico não estão disponíveis. Não há dados quanto ao uso de ácido ursodesoxicólico, particularmente em mulheres grávidas. Experimentos com animais demonstraram toxicidade reprodutiva durante os estágios iniciais da gravidez.

Por motivos de segurança, não devem ser tratadas mulheres grávidas a não ser que seja claramente necessário com Ursacol®.

Mulheres em idade fértil só devem ser tratadas se estiverem usando métodos contraceptivos não-hormonais ou anticoncepcionais orais com baixo teor de estrógenos. Contudo pacientes fazendo uso de Ursacol® para dissolução de cálculos devem utilizar métodos contraceptivos não-hormonais efetivos, visto que métodos contraceptivos hormonais orais podem aumentar a litíase biliar. Uma gravidez em curso deve ser descartada, antes de iniciar o tratamento. De acordo com os poucos casos documentados de mulheres que estejam amamentando, os níveis de ácido ursodesoxicólico no leite são muito baixos e provavelmente não haverá reações adversas nas crianças que estão recebendo leite materno.

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

**Este medicamento contém LACTOSE.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ursacol® não deve ser usado com drogas que inibem a absorção intestinal de ácidos biliares, como a colestiramina, colesterol ou antiácidos à base de alumínio. Se o uso destas substâncias for necessário devem ser tomadas ao menos 2 horas antes ou após Ursacol®.

Estrogênios, contraceptivos orais e agentes redutores de lipídios (como o clofibrato) aumentam a secreção hepática de colesterol, o que pode causar a formação de cálculos de colesterol e, portanto, podem ser prejudiciais no que se refere à ação do ácido ursodesoxicólico no tratamento de cálculos biliares.

O ácido ursodesoxicólico pode afetar a absorção da ciclosporina pelos intestinos, podendo desta forma ser necessário ajustar a dose com base nos níveis de ciclosporina.

Em casos isolados Ursacol® pode reduzir a absorção de ciprofloxacin.

Em um estudo clínico realizado em voluntários saudáveis utilizando ácido ursodesoxicólico (500 mg/dia) e rosuvastatina (20 mg/dia) concomitantemente, resultou em uma leve elevação nos níveis de plasma da rosuvastatina. A relevância clínica desta interação também no que diz respeito a outras estatinas é desconhecida. O ácido ursodesoxicólico tem demonstrado redução nos picos de concentração plasmática (Cmáx) e na área sob a curva (AUC) de um antagonista de cálcio nitredipina, em voluntários sadios. O monitoramento do resultado do uso simultâneo de nitredipina e ácido ursodesoxicólico é recomendado. Um aumento na dose de nitredipina pode ser necessário.

Uma interação com a redução do efeito terapêutico de dapsona foi reportado. Estas observações em conjunto com achados de estudos *in vitro* podem indicar um potencial de ácido ursodesoxicólico induzir enzimas do citocromo p450 3A. Esta indução, contudo, não tem sido observada em um estudo bem desenhado de interações com budesonida que é um conhecido substrato de citocromo p450 3A.

#### Alterações de exames laboratoriais

Ursacol® altera alguns exames laboratoriais, por isso, caso precise realizar exames, informe ao seu médico que está fazendo uso de Ursacol®.

Recomenda-se que ao iniciar tratamentos a longo prazo, seja feito um controle das transaminases, da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transferase (GAMA-GT).

#### Interações com alimentos

Até o momento não foi relatada interação entre Ursacol® e alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ursacol® é válido por 24 meses para todas as apresentações.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C).

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

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

Ursacol® apresenta-se sob a forma de comprimidos brancos, circulares e planos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A disponibilidade de apresentações de 50, 150 e 300 mg permite que se adote diferentes esquemas posológicos de acordo com cada indicação clínica específica. Todos estes esquemas posológicos ficam facilitados ajustando as administrações de comprimidos de 50, 150 e 300 mg de acordo com a dose diária total.

Para uso prolongado, com o intuito de se reduzir as características litogênicas da bile, a posologia média é de 5 a 10 mg/kg/dia. Na maior parte desses casos, a posologia média fica entre 300 e 600 mg (após e durante as refeições e à noite). Para se manter as condições ideais para dissolução de cálculos já existentes, a duração do tratamento deve ser de pelo menos 4 a 6 meses, podendo chegar a 12 meses ou mais, ininterruptamente e deve ser





prosseguido por 3 a 4 meses após o desaparecimento comprovado radiologicamente ou ecograficamente dos mesmos cálculos. O tratamento não deve, entretanto, superar dois anos. Nas síndromes dispépticas e na terapia de manutenção, geralmente são suficientes doses de 300 mg por dia, divididas em 2 a 3 administrações. Estas doses podem ser modificadas a critério médico, particularmente considerando-se a ótima tolerabilidade do produto, que permite de acordo com cada caso adotar doses sensivelmente maiores. Em pacientes em tratamento para dissolução de cálculos biliares é importante verificar a eficácia do medicamento mediante exames colecistográficos a cada 6 meses.

Na terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea, o tratamento prévio com ácido ursodesoxicólico aumenta os resultados da terapêutica litolítica. As doses de ácido ursodesoxicólico devem ser ajustadas a critério médico, sendo em média de 600 mg ao dia.

Na cirrose biliar primária as doses podem variar de 10 a 16 mg/kg/dia, de acordo com os estágios da doença (I, II, III e IV) ou a critério médico. É recomendado realizar acompanhamento dos pacientes através de testes de função hepática e dosagem de bilirrubinas.

A dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes, dependendo da apresentação utilizada, após as refeições. Poderá ser administrada a metade da dose diária após o jantar. Ingerir os comprimidos com um copo de água.

Quando o paciente esquecer-se de tomar o medicamento no horário de costume, deverá administrá-lo imediatamente caso não esteja muito próximo da dose subsequente.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação dos efeitos indesejáveis são baseados em dados de frequência.

Reação comum ( $>1/100$  e  $<1/10$ ): relatos de fezes pastosas e diarreia.

Reação muito rara ( $<1/10.000$ ): severa dor abdominal superior direita durante tratamento de cirrose biliar primária; descompensação hepática foi observada em terapia de estágios avançados de cirrose biliar primária que regrediu parcialmente após a descontinuidade do tratamento; urticária; calcificação de cálculos.

### Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Diarreia pode ocorrer em casos de superdosagem. Em geral outros sintomas de superdosagem são improváveis uma vez que a absorção de ácido ursodesoxicólico diminui com o aumento da dose administrada, portanto mais é excretado com as fezes.

- Tratamento em caso de superdosagem

Medidas de contenção específicas não são necessárias e as consequências da diarréia deve ser tratada sintomaticamente com restabelecimento de fluidos e balanço eletrolítico.

### Informação adicional para população especial:

Terapia a longo prazo com altas doses de ácido ursodesoxicólico (28-30 mg/kg/dia) em pacientes com colangite esclerosante primária foi associada com altas taxas de eventos adversos sérios.

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

**Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)) em casos de dúvidas.**

## III- DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.0084.0067

Farmacêutico Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues - CRF-SP 56.769

**Fabricado por:**

**CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Dr. Giacomo Chiesi, km 39,2 nº. 151

CEP 06513-001 - Santana do Parnaíba - SP

CNPJ nº. 61.363.032/0001-46

**Registrado por:**

**ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.**

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E – 5º Andar

Vila Olímpia – São Paulo – SP

CEP: 04543-011

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Zambon LINE**

**0800 017 7011**

[www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)

**Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 04/02/2019**





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdallah E, et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today.* 2017 Jul; 47(7):844-850.
- Abo-Ryia M, Abd-Allah H, El-Khadrawy O, Moussa G, "Predictors of Gallstone Formation in Morbidly Obese Patients after Bariatric Surgery: A Retrospective Observational Study," *Surgical Science.* 2014, (5):1-5.
- Adams LB, Chang C, Pope J, Kim Y, Liu P, Yates A. Randomized, Prospective Comparison of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Gallstones after Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2016 May; 26(5):990-4.
- Attili A.F. et al Ursodeoxycholic Acid (Ursacol) in the dissolution of cholesterol gallstones. *Clinical Trials Journal* 1981. 18(5): 345-351
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016 Jul;65(1):146-181.
- Jacquemin E, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120: 1448-58
- Leuschner M. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatology.* 1996. 25: 49-57
- Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient—2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2013;21(0 1):S1-27.
- Miller k, et al. Gallstone Formation Prophylaxis After Gastric Restrictive Procedures for Weight Loss. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Lippincott Williams & Wilkins Annals of Surgery.* 2003. 238 (5): 697-702.
- Narkewicz MR, et al. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Jan;26(1): 49-55.
- Pares, A. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric Trial. *Journal of Hepatology.* 2000.32:561-566.
- Quesada BM, Kohan G, Roff HE, Canullán CM, Porras LTC. Management of gallstones and gallbladder disease in patients undergoing gastric bypass. *World Journal of Gastroenterology.* 2010; 16(17):2075-2079.
- Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997 Nov;21(11):1038-45.
- Swartz DE, Felix EL. Elective cholecystectomy after Roux-en-Y gastric bypass: why should asymptomatic gallstones be treated differently in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis.* 2005 Nov-Dec;1(6):555-60.
- Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, Daez ML, Ong JP. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2008 Dec; 18(12):1532-8.
- Van Hoogstraten HJF et al. A randomized Trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998. 12:965-971.
- Voirol, M et al. Etude multicentrique sur l'effet lotholytique de l'acide ursodésoxycholique. *Schweiz. Med. Wschr.* 1983. 113 (17):643-645.
- Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res.* 1993 Jan;1(1):51-6.
- Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol.* 1993 Oct; 88(10):1705-10.

## BPSURSCOMV8





## Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0278610/13-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"><li>-Quando não devo usar este medicamento;</li><li>-O que devo saber antes de usar este medicamento;</li><li>-Quais males este medicamento pode me causar;</li><li>-Contraindicações;</li><li>-Advertências e Precauções;</li><li>-Interações Medicamentosas;</li><li>Reações Adversas.</li></ul>	VPS1	<b>50mg c/20 comprimidos;</b> <b>150mg c/20 comprimidos;</b> <b>300mg c/20 comprimidos.</b>
02/05/2013	0338663/13-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"><li>-Quando não devo usar este medicamento;</li><li>-O que devo saber antes de usar este medicamento;</li></ul>	VPS2	<b>50mg c/20 comprimidos;</b> <b>150mg c/20 comprimidos;</b> <b>300mg c/20 comprimidos.</b>



26/01/2015	0069732/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	0301084/14-8	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	14/07/2014	Apresentações (Inclusão das apresentações de 50mg, 150mg e 300mg c/ 30 comprimidos).	VPS3	<b>50mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>150mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>300mg c/20 e 30 comprimidos.</b>
17/06/2015	0536122/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS4	<b>50mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>150mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>300mg c/20 e 30 comprimidos.</b>
01/09/2015	0778661/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS5	<b>50mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>150mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>300mg c/20 e 30 comprimidos.</b>
11/07/2018	0554356/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0763570/18-2	Alteração de formato e dimensões de comprimidos, cápsulas, supositórios e óvulo	25/05/2018	- Onde, Como e Por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VPS6	<b>50mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>150mg c/20 e 30 comprimidos;</b> <b>300mg c/20 e 30 comprimidos.</b>



19/09/2018	0912239/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS7	50mg c/20 e 30 comprimidos;  150mg c/20 e 30 comprimidos;  300mg c/20 e 30 comprimidos.
11/02/2019	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2018	0497322/18-4,	MEDICAMEN TO NOVO - Alteração de Texto de Bula	04/02/2019	Resultados de Eficácia	VPS8	50mg c/20 e 30 comprimidos;  150mg c/20 e 30 comprimidos;  300mg c/20 e 30 comprimidos.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

## Detalhe do Produto: URSACOL

<b>Nome da Empresa Detentora do Registro</b>	ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.	<b>CNPJ</b>	61.100.004/0001-36	<b>Autorização</b>	1.00.084-1
<b>Processo</b>	25991.006314/80	<b>Categoria Regulatória</b>	Novo	<b>Data do registro</b>	21/10/2002
<b>Nome Comercial</b>	URSACOL	<b>Registro</b>	100840067	<b>Vencimento do Registro</b>	07/2025
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO			<b>Medicamento de referência</b>	-
<b>Classe Terapêutica</b>	COLAGOGOS, COLERETICOS E HEPATOPROTETORES			<b>ATC</b>	COLAGOGOS, COLERETICOS E HEPATOPROTETORES
<b>Parecer Público</b>	-	<b>Bula Paciente</b>		<b>Bula Profissional</b>	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	150 MG COM CT 5 STR X 4 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">CANCELADA OU CADUCA</span>	1008400670017	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - STRIP</li> <li>• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 61.100.004/0001-36 - SÃO PAULO - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				

<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	50 MG COM CT 5 STR X 4 CANCELADA OU CADUCA	1008400670033	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses

<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primária - STRIP</li> <li>• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 61.100.004/0001-36 - SÃO PAULO - SP - BRASIL</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ORAL
<b>Conservação</b>	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	300 MG COM CT 5 STR X 4 CANCELADA OU CADUCA	1008400670040	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses

<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESÓXICOCLÍCO
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - STRIP</li> <li>Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA</li> </ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 61.100.004/0001-36 - SÃO PAULO - SP - BRASIL</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ORAL
<b>Conservação</b>	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	-
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	150 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X20 <b>ATIVA</b>	1008400670051	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESÓXICOCLÍCO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				

<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 <b>ATIVA</b>	1008400670062	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	300 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1008400670074	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL 1				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
<hr/>					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">ATIVA</span>	1008400670081	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<hr/>					

<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ORAL
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 <b>ATIVA</b>	1008400670098	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				

<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 90 <b>ATIVA</b>	1008400670101	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses

<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ORAL
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

11	150 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 <b>ATIVA</b>	1008400670111	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	150 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 <b>ATIVA</b>	1008400670128	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				

<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ORAL
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	150 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 90 <b>ATIVA</b>	1008400670136	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Comercial				
<b>Tarja</b>	Vermelha				

<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 <b>ATIVA</b>	1008400670144	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL 1				
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica				
<b>Destinação</b>	Institucional Comercial				
<b>Tarja</b>	Vermelha				
<b>Apresentação fracionada</b>	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 <b>ATIVA</b>	1008400670152	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				

<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>
<b>Via de Administração</b>	ORAL 1
<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 90 <b>ATIVA</b>	1008400670160	COMPRIMIDO SIMPLES	21/10/2002	24 meses
<b>Princípio Ativo</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO				
<b>Complemento Diferencial da Apresentação</b>	-				
<b>Embalagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (alumínio 38 x 98 mm e plástico PVC transparente)</li> <li>Secundária - Cartucho (cartolina)</li> </ul>				
<b>Local de Fabricação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHIESI FARMACÊUTICA LTDA - 61.363.032/0001-46 - SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL</li> </ul>				
<b>Via de Administração</b>	ORAL 1				

<b>Conservação</b>	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE ( AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
<b>Restrição de prescrição</b>	Venda sob Prescrição Médica
<b>Destinação</b>	Comercial
<b>Tarja</b>	Vermelha
<b>Apresentação fracionada</b>	Não



EMPRESA: DENTAL BH COMERCIO LTDA - ME  
ENDEREÇO: RUA COSTA MONTEIRO Nº 550  
BAIRRO: SAGRADA FAMILIA CEP: 31030480 - BELO HORIZONTE/MG  
CNPJ: 20.234.479/0001-38  
PROCESSO: 25351.525920/2017-33 AUTORIZ/MS: 7621HH43X4XY (8.15898.9)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS

EMPRESA: BXB IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E SERVIÇOS LTDA - EPP  
ENDEREÇO: Avenida Industrial, 1680, Conj 402 e 403  
BAIRRO: Campestre CEP: 09080501 - SANTO ANDRÉ/SP  
CNPJ: 21.643.029/0001-61  
PROCESSO: 25351.642946/2017-45 AUTORIZ/MS: MX31H0921HM2 (8.15901.8)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS  
EXPORTAR: CORRELATOS  
IMPORTAR: CORRELATOS

EMPRESA: EDILSON APARECIDO DA SILVA - ME  
ENDEREÇO: Rua Rio de Janeiro nº 137, Loja B  
BAIRRO: Canaan CEP: 35675000 - JUATUBA/MG  
CNPJ: 27.651.175/0001-15  
PROCESSO: 25351.526238/2017-68 AUTORIZ/MS: 629167X0338X (8.15899.2)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS

EMPRESA: FORTLOG TRANSPORTE E LOGÍSTICA LTDA  
ENDEREÇO: RODOVIA DO QUARTO ANEL VIÁRIO 1670 loja 4  
BAIRRO: ANCURI CEP: 60874212 - FORTALEZA/CE  
CNPJ: 15.163.676/0001-73  
PROCESSO: 25351.643493/2017-74 AUTORIZ/MS: PXLY5819YXM7 (8.15903.5)  
ATIVIDADE/CLASSE  
TRANSPORTAR: CORRELATOS

EMPRESA: K2 MEDICAL IMPORT EIRELI - EPP  
ENDEREÇO: AVENIDA BRIGADEIRO LUIS ANTONIO, 2729 - SALA 902,911 e 912  
BAIRRO: JARDIM PAULISTA CEP: 01401000 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 20.556.202/0001-21  
PROCESSO: 25351.636973/2017-89 AUTORIZ/MS: 2W21H1Y19MH3 (8.15900.4)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS  
EXPORTAR: CORRELATOS  
IMPORTAR: CORRELATOS  
TRANSPORTAR: CORRELATOS

EMPRESA: RODAN EXPRESS TRANSPORTES ESPECIALIZADOS LTDA - ME  
ENDEREÇO: RUA JORGE DUPRAT FIGUEIREDO,512  
BAIRRO: VILA PAULISTA CEP: 04361000 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 05.164.692/0001-27  
PROCESSO: 25351.643362/2017-97 AUTORIZ/MS: P2W41XM7M7YL (8.15904.9)  
ATIVIDADE/CLASSE  
TRANSPORTAR: CORRELATOS

EMPRESA: REINALDO BRASILEIRO DE ALVARENGA - ME  
ENDEREÇO: RUA TUPI, QUADRA 1-A, LOTE 04, SALA 01  
BAIRRO: JARDIM DAS AMERICAS 1 ETAPA CEP: 75070163 - ANÁPOLIS/GO  
CNPJ: 14.381.381/0001-00  
PROCESSO: 25351.638121/2017-26 AUTORIZ/MS: 3.07728.6  
ATIVIDADE/CLASSE  
TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.

EMPRESA: LOGTUDO TRANSPORTE DE CARGA LTDA - EPP  
ENDEREÇO: VIA URBANA, S/N, KM 01  
BAIRRO: CIA SUL CEP: 43700000 - SIMÕES FILHO/BA  
CNPJ: 20.511.709/0001-69  
PROCESSO: 25351.519542/2017-59 AUTORIZ/MS: 3.07727.2  
ATIVIDADE/CLASSE  
TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.

EMPRESA: EXCLUSIVE COMERCIO DE PRODUTOS HIGIENICOS LTDA - EPP  
ENDEREÇO: RUA SETE, S/N, QD 14-G LOTE 05 SALA 05  
BAIRRO: CIVIT II CEP: 29168078 - SERRA/ES  
CNPJ: 07.687.599/0001-22  
PROCESSO: 25351.540679/2017-72 AUTORIZ/MS: 3.07731.5  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.  
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.

EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.

EMPRESA: Diagnostica Brasil Com. & Serviços LTDA-ME  
ENDEREÇO: Av. Independência, Nº 45, Lote 28  
BAIRRO: Coqueiro CEP: 67120406 - ANANINDEUA/PA  
CNPJ: 05.860.709/0001-80  
PROCESSO: 25351.636862/2017-72 AUTORIZ/MS: 3.07729.0  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.  
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.  
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.

EMPRESA: Avink Saúde Ambiental Ltda EPP  
ENDEREÇO: Rua Baumann 1427  
BAIRRO: Vila Leopoldina CEP: 05318000 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 20.354.425/0001-06  
PROCESSO: 25351.567651/2017-82 AUTORIZ/MS: 3.07726.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.  
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.  
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.

EMPRESA: KYLIMED MATERIAL MEDICO EIRELI - ME  
ENDEREÇO: RUA FRANCISCO CHAGAS, 95  
BAIRRO: GLORIA CEP: 29122380 - VILA VELHA/ES  
CNPJ: 07.079.067/0001-02  
PROCESSO: 25351.637051/2017-99 AUTORIZ/MS: 3.07730.1  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.  
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.  
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.

#### RESOLUÇÃO-RE Nº 3.353, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2017

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, Substituta, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria 1.959, de 24 de novembro de 2017, 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 a Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.

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

MARIÂNGELA TORCHIA DO NASCIMENTO

#### ANEXO

EMPRESA: LEMARC PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA  
ENDEREÇO: AV DAS AMÉRICAS Nº 3959 LOJAS 204, 205 E 210  
BAIRRO: BARRA DA TIJUCA CEP: 22631003 - RIO DE JANEIRO/RJ  
CNPJ: 09.300.300/0001-60  
PROCESSO: 25351.379202/2014-15 AUTORIZ/MS: 2.07565.4  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PROD. DE HIGIENE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PROD. DE HIGIENE  
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PROD. DE HIGIENE  
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PROD. DE HIGIENE

EMPRESA: comercial rio medicamento e materiais cirúrgicos  
ENDEREÇO: RODOVIA BR 040, KM 800 - GALPÃO 32  
BAIRRO: EMPRESARIAL PARK SUL CEP: 36120000 - MATIAS BARBOSA/MG  
CNPJ: 21.514.919/0001-73  
PROCESSO: 25351.209155/2015-22 AUTORIZ/MS: 2.08009.1  
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: NT IND. E COM. EXPORT. E IMPORT. DE ARTIGOS PARA PRESENTES E UTENSÍLIOS DO LAR LTDA.  
ENDEREÇO: AVENIDA SENADOR QUEIRÓS, 312, SALA 908  
BAIRRO: CENTRO CEP: 60025060 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 07.909.374/0001-73  
PROCESSO: 25016.197863/2007-27 AUTORIZ/MS: 2.04880.2  
ATIVIDADE/CLASSE

DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
IMPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: K.M.G. DISTRIBUIDORA FARMACÊUTICA LTDA  
ENDEREÇO: RUA 2 DE JULHO LOT JD DIAMANTE, 176, QD I, GALPÃO 12 E 13  
BAIRRO: ITINGA CEP: 42700000 - LAURO DE FREITAS/BA  
CNPJ: 03.923.780/0001-30  
PROCESSO: 25351.242245/2010-63 AUTORIZ/MS: 2.05388.1

ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE  
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA  
ENDEREÇO: STRC, TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6, BOX 03  
BAIRRO: GUARÁ CEP: 71225533 - GUARÁ/DF  
CNPJ: 06.081.203/0001-36  
PROCESSO: 25351.696129/2014-64 AUTORIZ/MS: 2.07763.8  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: RELAXMEDIC IMPORTAÇÃO EXPORTAÇÃO LTDA  
ENDEREÇO: AV MARQUES DE SAO VICENTE 1619 SALA 2608 ANDAR 26  
BAIRRO: VARZEA DA BARRA FUNDA CEP: 01139003 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 05.638.557/0001-76  
PROCESSO: 25351.691754/2013-77 AUTORIZ/MS: 2.07270.4  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE  
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE  
IMPORTAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: VIX COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS E HOSPITALARES EIRELI - EPP  
ENDEREÇO: RUA SERRA NEGRA, Nº 78 - GALPÃO 01  
BAIRRO: PRAIA DO MORRO CEP: 29216560 - GUARAPARI/ES  
CNPJ: 14.832.987/0001-15  
PROCESSO: 25351.180170/2012-88 AUTORIZ/MS: 2.06567.5  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: BRUNA LIMA GOMES COSMÉTICOS - ME  
ENDEREÇO: Rua Carlos Pagianotto nº 1.200  
BAIRRO: Distrito Industrial CEP: 15108000 - IPIGUÁ/SP  
CNPJ: 26.024.381/0001-32  
PROCESSO: 25351.525599/2017-97 AUTORIZ/MS: 2.09751.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
EMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
FABRICAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE  
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: PROCOSA PRODUTOS DE BELEZA LTDA  
ENDEREÇO: ILHA DO FUNDÃO, 00 - VIA PROJETADA 1 DO PAL 48212 - Nº 2100 - ÁREA PROCOSA  
BAIRRO: ILHA DO BOM JESUS CEP: 21941972 - RIO DE JANEIRO/RJ  
CNPJ: 33.306.929/0001-00  
PROCESSO: 25001.009470/84 AUTORIZ/MS: 2.00070.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
DISTRIBUIR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE  
EXPORTAR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE  
FABRICAR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE  
IMPORTAR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE  
OUTRAS: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE  
PRODUZIR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE  
REEMBALAR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE  
TRANSPORTAR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE

EMPRESA: TRANSPORTADORA BOMPRECO LTDA  
ENDEREÇO: RUA REPÚBLICA ESLOVACA 1623 MÓDULO I  
BAIRRO: MURIBECA CEP: 54350195 - JABOTÃO DOS GUARARAPES/PE  
CNPJ: 63.073.266/0001-84  
PROCESSO: 250000022784 AUTORIZ/MS: 2.00753.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
TRANSPORTAR: COSMÉTICO/PERFUME/PROD. DE HIGIENE

EMPRESA: F. CHICHINELLI DISTRIBUIDORA LTDA - EPP  
ENDEREÇO: AVENIDA SANTOS DUMONT, 1837  
BAIRRO: CENTRO CEP: 87600000 - NOVA ESPERANÇA/PR  
CNPJ: 14.033.665/0001-06



PROCESSO: 25351.068199/2012-05 AUTORIZ/MS: 1.09140.0  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: PINHEIRO COMERCIO IMPORTACAO, EXPORTACAO DE EQUIPAMENTOS MEDICOS LTDA  
ENDEREÇO: RUA ENGENHEIRO ANTONIO FERREIRA ANTERO Nº 143  
BAIRRO: PARQUE MANIBURA CEP: 60821765 - FORTALEZA/CE  
CNPJ: 72.158.165/0001-05  
PROCESSO: 25351.428976/2015-16 AUTORIZ/MS: 1.14296.5  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: GERAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA  
ENDEREÇO: AV. INDUSTRIAL GIL MARTINS, 1129  
BAIRRO: TABULETA CEP: 64019630 - TERESINA/PI  
CNPJ: 14.748.868/0001-89  
PROCESSO: 25351.663154/2014-19 AUTORIZ/MS: 1.12552.6  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: VIX COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS E HOSPITALARES EIRELI - EPP  
ENDEREÇO: RUA SERRA NEGRA, Nº 78 - GALPÃO 01  
BAIRRO: PRAIA DO MORRO CEP: 29216560 - GUARAPARI/ES  
CNPJ: 14.832.987/0001-15  
PROCESSO: 25351.180166/2012-21 AUTORIZ/MS: 1.09338.5  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: LOOK CHEMICALS IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA  
ENDEREÇO: RUA FRADIQUE COUTINHO N 1040  
BAIRRO: PINHEIROS CEP: 05416001 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 08.933.893/0001-30  
PROCESSO: 25351.569607/2015-22 AUTORIZ/MS: 1.14625.1  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

-----  
EMPRESA: THERMO FISHER SCIENTIFIC BRASIL SERVIÇOS DE LOGÍSTICA LTDA.  
ENDEREÇO: AV JAGUARÉ, Nº 818 - UNIDADES 28 E 29 DO CENTRO LOGÍSTICO JAGUARÉ  
BAIRRO: JAGUARÉ CEP: 05346000 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 09.185.421/0001-09  
PROCESSO: 25351.611081/2011-27 AUTORIZ/MS: 1.09762.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
IMPORTAR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: LAS DO BRASIL COMÉRCIO DE PRODUTOS ANALÍTICOS E LABORATORIAIS LTDA  
ENDEREÇO: AVENIDA V-08, SN QUADRA 26 LT 01E - E 26  
BAIRRO: PAPILLON PARK CEP: 74950190 - APARECIDA DE GOIÂNIA/GO  
CNPJ: 06.880.842/0001-61  
PROCESSO: 25351.153854/2006-32 AUTORIZ/MS: 1.07096.6  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

-----  
EMPRESA: PHARMALOG DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA-ME  
ENDEREÇO: AV CONSELHEIRO JULIUS ARP, 80 BLOCO 11 térreo 108 E 109  
BAIRRO: CENTRO CEP: 28623000 - NOVA FRIBURGO/RJ  
CNPJ: 16.586.242/0001-49  
PROCESSO: 25351.406744/2014-34 AUTORIZ/MS: 1.10839.6  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: G. R. B. NUNES EIRELI - EPP  
ENDEREÇO: Av. Duque de Caxias, nº 01  
BAIRRO: Centro CEP: 65208000 - SANTA HELENA/MA  
CNPJ: 03.210.872/0001-72

PROCESSO: 25351.689327/2011-42 AUTORIZ/MS: 1.09127.6  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: J. PHARMA HOSPITALAR LTDA - ME  
ENDEREÇO: RUA OTO NUNES COELHO, Nº 215  
BAIRRO: VILA BRETAS CEP: 35032320 - GOVERNADOR VALADARES/MG  
CNPJ: 21.988.592/0001-71  
PROCESSO: 25351.503226/2015-55 AUTORIZ/MS: 1.14482.7  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: ARTIGOS DENTÁRIOS CAXIENSE EIRELI  
ENDEREÇO: RUA HÉRCULES GALLO, Nº 1430 - SALA 02  
BAIRRO: CENTRO CEP: 95020330 - CAXIAS DO SUL/RS  
CNPJ: 86.797.230/0001-49  
PROCESSO: 25025.025714/2007-58 AUTORIZ/MS: 1.07233.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: prolife comercio\_de medicamentos eireli me  
ENDEREÇO: AVENIDA JOÃO PACHECO 37  
BAIRRO: SERPA CEP: 07713045 - CAIEIRAS/SP  
CNPJ: 22.064.730/0001-99  
PROCESSO: 25351.166962/2016-67 AUTORIZ/MS: 1.15585.0  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: INVICTOS DISTRIBUIDORA EIRELI - EPP  
ENDEREÇO: RUA LOURIVAL DE MENDES RAMOS, 17  
BAIRRO: EXTENSÃO DO SANTA ELY CEP: 28860000 - CASIMIRO DE ABREU/RJ  
CNPJ: 14.912.933/0001-60  
PROCESSO: 25351.622712/2014-77 AUTORIZ/MS: 1.12309.8  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: K.M.G. DISTRIBUIDORA FARMACÊUTICA LTDA  
ENDEREÇO: RUA 2 DE JULHO LOT JD DIAMANTE, 176, QD I, GALPÃO 12 E 13  
BAIRRO: ITINGA CEP: 42700000 - LAURO DE FREITAS/BA  
CNPJ: 03.923.780/0001-30  
PROCESSO: 25351.678567/2013-78 AUTORIZ/MS: 1.09953.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: FORMOSA SUPERMERCADOS E MAGAZINE LTDA  
ENDEREÇO: av duque de caxias, 165  
BAIRRO: fatima CEP: 66093400 - BELÉM/PA  
CNPJ: 63.864.771/0001-47  
PROCESSO: 25351.826981/2016-81 AUTORIZ/MS: 1.15110.8  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA  
ENDEREÇO: STRC, TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6, BOX 03  
BAIRRO: GUARÁ CEP: 71225533 - GUARÁ/DF  
CNPJ: 06.081.203/0001-36  
PROCESSO: 25351.199666/2004-99 AUTORIZ/MS: 1.05977.7  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
EXPORTAR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A.  
ENDEREÇO: RUA DOUTOR JOSE ALEXANDRE CROSGNAC Nº 715  
BAIRRO: VILA SANTA FLORA CEP: 06680035 - ITAPEVI/SP  
CNPJ: 53.359.824/0001-19  
PROCESSO: 25001.017661/85 AUTORIZ/MS: 1.01524.6  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
EMBALAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
EXPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
FABRICAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
PRODUZIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
REEMBALAR: MEDICAMENTO

-----  
EMPRESA: sin sistema de implante nacional s.a  
ENDEREÇO: AVENIDA BRASIL Nº 1.466, LOJA 05  
BAIRRO: FUNCIONÁRIOS CEP: 30140003 - BELO HORIZONTE/MG  
CNPJ: 04.298.106/0017-31  
PROCESSO: 25351.266681/2014-01 AUTORIZ/MS:  
K8H341WW349Y (8.10488.1)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS

-----  
EMPRESA: ODONTOMED CANAÃ LTDA ME  
ENDEREÇO: R. PRUDENTE DE MORAES 418  
BAIRRO: CENTRO CEP: 87900000 - LOANDA/PR  
CNPJ: 07.947.536/0001-68  
PROCESSO: 25351.111756/2010-03 AUTORIZ/MS:  
KX37M0H68X46 (8.07053.4)

-----  
EMPRESA: JOSE A M SOARES  
ENDEREÇO: AV DR. ALMIR SOARES, Nº 151  
BAIRRO: VILA FILUCA CEP: 65200000 - PINHEIRO/MA  
CNPJ: 02.537.040/0001-00  
PROCESSO: 25351.141348/2012-08 AUTORIZ/MS:  
KH42H53W4643 (8.08459.4)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS  
TRANSPORTAR: CORRELATOS

-----  
EMPRESA: LABLOG SOLUÇÕES EM DIAGNÓSTICOS LTDA - ME  
ENDEREÇO: Av. Sertório 4455 loja 05  
BAIRRO: Jardim São Pedro CEP: 91040621 - PORTO ALEGRE/RS  
CNPJ: 20.666.675/0001-81  
PROCESSO: 25351.294479/2015-10 AUTORIZ/MS:  
WL212Y5Y5737 (8.12109.4)

-----  
EMPRESA: Delta Medical Comercial Ltda  
ENDEREÇO: Av. Angelica, nº 321 - cj. 38, 87 e 88  
BAIRRO: Santa Cecília CEP: 01227000 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 04.380.711/0001-90  
PROCESSO: 25351.029800/2003-12 AUTORIZ/MS:  
PWM39W6MH781 (8.01823.6)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATO  
DISTRIBUIR: CORRELATO  
EXPEDIR: CORRELATO  
IMPORTAR: CORRELATO  
TRANSPORTAR: CORRELATOS

-----  
EMPRESA: G. R. B. NUNES EIRELI - EPP  
ENDEREÇO: Av. Duque de Caxias, nº 01  
BAIRRO: Centro CEP: 65208000 - SANTA HELENA/MA  
CNPJ: 03.210.872/0001-72  
PROCESSO: 25351.693018/2011-12 AUTORIZ/MS:  
KWH22H69LXH8 (8.08150.5)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS  
TRANSPORTAR: CORRELATOS

-----  
EMPRESA: CL ORTOPEDIA LTDA - ME  
ENDEREÇO: Rua Benedito Soares Pinto, nº 1835  
BAIRRO: Centro CEP: 83601040 - CAMPO LARGO/PR  
CNPJ: 16.805.701/0001-38  
PROCESSO: 25351.709996/2012-14 AUTORIZ/MS:  
G84M6Y1HXLW9 (8.09155.0)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS  
IMPORTAR: CORRELATOS

-----  
EMPRESA: J. PHARMA HOSPITALAR LTDA - ME  
ENDEREÇO: RUA OTO NUNES COELHO, Nº 215  
BAIRRO: VILA BRETAS CEP: 35032320 - GOVERNADOR VALADARES/MG  
CNPJ: 21.988.592/0001-71  
PROCESSO: 25351.503347/2015-22 AUTORIZ/MS:  
MM317H9WXL1 (8.12633.3)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS

-----  
Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 00012017122600158



CNPJ: 06.295.008/0001-09  
PROCESSO: 25351.541737/2012-10 AUTORIZ/MS: 3.05510.9  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.  
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.  
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.

EMPRESA: EQUINOCIO HOSPITALAR LTDA  
ENDERECO: RUA SÃO JOSE, N° 1710, ALTOS  
BAIRRO: CENTRO CEP: 68900902 - MACAPA/AP  
CNPJ: 07.329.169/0001-39  
PROCESSO: 25351.372340/2017-32 AUTORIZ/MS: 3.07572.6  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.  
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.  
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.  
TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.

EMPRESA: TRANSPORTADORA BOPRECO LTDA  
ENDERECO: RUA REPUBLICA ESLOVACA 1623 MODULO I  
BAIRRO: MURIBECA CEP: 54350195 - JABOTÃO DOS GUARARAPES/PE  
CNPJ: 63.073.266/0001-84  
PROCESSO: 250000022884 AUTORIZ/MS: 3.00648.5  
ATIVIDADE/CLASSE  
TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.

#### RESOLUÇÃO-RE Nº 3.354, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2017

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, Substituta, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria 1.959, de 24 de novembro de 2017, 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 Cancelar, a pedido, a Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.

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

MARIÂNGELA TORCHIA DO NASCIMENTO

#### ANEXO

EMPRESA: BRACCO IMAGING DO BRASIL IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS LTDA  
ENDERECO: PRAÇA OSWALDO CRUZ, 47 - CJ 63  
BAIRRO: PARAI SO CEP: 04004070 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 10.742.412/0001-50  
PROCESSO: 25351.783404/2014-16 AUTORIZ/MS:  
K5L96X9269WW (8.13235.5)  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: CORRELATOS  
DISTRIBUIR: CORRELATOS  
EXPEDIR: CORRELATOS  
EXPORTAR: CORRELATOS  
IMPORTAR: CORRELATOS

EMPRESA: MEDLINE PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA  
ENDERECO: RUA LEONOR ALVIM, N° 48  
BAIRRO: JARDIM LEBLON CEP: 04802190 - SÃO PAULO/SP  
CNPJ: 00.591.581/0001-83  
PROCESSO: 25351.049088/2008-74 AUTORIZ/MS: 3.03684.8  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.  
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.  
EXPORTAR: SANEANTE DOMIS.  
IMPORTAR: SANEANTE DOMIS.

#### RESOLUÇÃO-RE Nº 3.355, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2017

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, Substituta, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria 1.959, de 24 de novembro de 2017, 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 Conceder Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344 de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

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

MARIÂNGELA TORCHIA DO NASCIMENTO

#### ANEXO

EMPRESA: BJ TRANSPORTES DE ITATIBA LTDA  
ENDERECO: AVENIDA ANTONIO NARDI, N° 777  
BAIRRO: SAN FRANCISCO CEP: 13250000 - ITATIBA/SP  
CNPJ: 60.077.336/0001-84  
PROCESSO: 25351.546095/2017-19 AUTORIZ/MS: 1.17189.5  
ATIVIDADE/CLASSE  
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: LUCIANO FREDERICO PAIXAO GUEDES - EPP  
ENDERECO: Avenida Presidente Kennedy nº 58-F

BAIRRO: Edgar Pereira CEP: 39400174 - MONTES CLAROS/MG  
CNPJ: 26.773.777/0001-82  
PROCESSO: 25351.416284/2017-43 AUTORIZ/MS: 1.17185.1  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: Diagnostica Brasil Com. & Serviços LTDA-ME  
ENDERECO: Av. Independência, N° 45, Lote 28  
BAIRRO: Coqueiro CEP: 67120406 - ANANINDEUA/PA  
CNPJ: 05.860.709/0001-80  
PROCESSO: 25351.637090/2017-96 AUTORIZ/MS: 1.17187.8  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

#### RESOLUÇÃO-RE Nº 3.356, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2017

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, Substituta, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria 1.959, de 24 de novembro de 2017, 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: INVICTOS DISTRIBUIDORA EIRELI - EPP  
ENDERECO: RUA LOURIVAL DE MENDES RAMOS, 17  
BAIRRO: EXTENSÃO DO SANTA ELY CEP: 28860000 - CASIMIRO DE ABREU/RJ  
CNPJ: 14.912.933/0001-60  
PROCESSO: 25351.620346/2014-02 AUTORIZ/MS: 1.12310.0  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: F. CARDOSO & CIA LTDA  
ENDERECO: RUA JOÃO NUNES DE SOUZA N° 125, ROD. BR 316, KM 08  
BAIRRO: ÁGUAS BRANCAS CEP: 67033030 - ANANINDEUA/PA  
CNPJ: 04.949.905/0001-63  
PROCESSO: 25351.552121/2014-06 AUTORIZ/MS: 1.11880.2  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: UCB BIOPHARMA LTDA  
ENDERECO: RODOVIA ANTÔNIO HEIL, 4999, KM 4 PARTE 18A  
BAIRRO: ITAIPAVA CEP: 88316000 - ITAJÁ/SC  
CNPJ: 64.711.500/0003-86  
PROCESSO: 25351.143720/2014-11 AUTORIZ/MS: 1.03698.1  
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
EXPORTAR: MEDICAMENTO  
IMPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: BLANVER FARMOQUÍMICA E FARMACEUTICA S.A.  
ENDERECO: RUA DOUTOR MÁRIO AUGUSTO PEREIRA N° 91  
BAIRRO: JARDIM SÃO PAULO CEP: 06767330 - TABOÃO DA SERRA/SP  
CNPJ: 53.359.824/0004-61  
PROCESSO: 25351.104167/2009-15 AUTORIZ/MS: 1.22270.9  
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EMBALAR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
EXPORTAR: MEDICAMENTO  
FABRICAR: MEDICAMENTO  
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
REEMBALAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: J. PHARMA HOSPITALAR LTDA - ME  
ENDERECO: RUA OTTO NUNES COELHO, N° 215  
BAIRRO: VILA BRETAS CEP: 35032320 - GOVERNADOR VALADARES/MG  
CNPJ: 21.988.592/0001-71

PROCESSO: 25351.503337/2015-17 AUTORIZ/MS: 1.14484.4  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: JSL S/A  
ENDERECO: AV WILSON TAVARES RIBEIRO, 1400  
BAIRRO: FAZENDA DO MANDU CEP: 32183680 - CONTAGEM/MG  
CNPJ: 52.548.435/0195-11  
PROCESSO: 25351.540861/2017-23 AUTORIZ/MS: 1.17015.3  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: ESPECIFARMA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALARES LTDA  
ENDERECO: AVENIDA TALMA RODRIGUES RIBEIRO N° 147, GALPÃO 04, SALA 16  
BAIRRO: PORTAL DE JACARAÍPE CEP: 29173795 - SERRA/ES  
CNPJ: 00.085.822/0003-84  
PROCESSO: 25351.713650/2008-25 AUTORIZ/MS: 1.22245.3  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: LAS DO BRASIL COMÉRCIO DE PRODUTOS ANALÍTICOS E LABORATORIAIS LTDA  
ENDERECO: AVENIDA V-08, SN QUADRA 26 LT 01E - E 26  
BAIRRO: PAPILLON PARK CEP: 74950190 - APARECIDA DE GOIÂNIA/GO  
CNPJ: 06.880.842/0001-61  
PROCESSO: 25351.304241/2008-31 AUTORIZ/MS: 1.22106.3  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS  
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

EMPRESA: ONCO PROD DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES E ONCOLÓGICOS LTDA  
ENDERECO: AV DAS INDUSTRIAS, N° 405 - BLOCO 02  
BAIRRO: DISTRITO INDUSTRIAL CEP: 94930230 - CACHOEIRINHA/RS  
CNPJ: 04.307.650/0003-05  
PROCESSO: 25351.609356/2007-39 AUTORIZ/MS: 1.22027.1  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: HOSP-LOG COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA  
ENDERECO: STRC, TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6, BOX 03  
BAIRRO: GUARÁ CEP: 71225533 - GUARÁ/DF  
CNPJ: 06.081.203/0001-36  
PROCESSO: 25351.200026/2004-39 AUTORIZ/MS: 1.21463.0  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
EXPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: TOTAL LOGÍSTICA FARMACÊUTICA LTDA - EPP  
ENDERECO: SAAN QUADRA 2 S/N, LOTE 765/775  
BAIRRO: ZONA INDUSTRIAL CEP: 70632220 - BRASÍLIA/DF  
CNPJ: 02.827.863/0002-43  
PROCESSO: 25351.483358/2014-52 AUTORIZ/MS: 1.11420.3  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: GERAMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA  
ENDERECO: AV. INDUSTRIAL GIL MARTINS, 1129  
BAIRRO: TABULETA CEP: 64019630 - TERESINA/PI  
CNPJ: 14.748.868/0001-89  
PROCESSO: 25351.663178/2014-52 AUTORIZ/MS: 1.12555.7  
ATIVIDADE/CLASSE  
ARMAZENAR: MEDICAMENTO  
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO  
EXPEDIR: MEDICAMENTO  
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: FORMOSA SUPERMERCADOS E MAGAZINE LTDA  
ENDERECO: TRAVESSA SN-17, S/Nº (COND.FORMOSA CIDADE NOVA/CONJ.CIDADE NOVA IV) - 2º ANDAR, SALA "A"  
BAIRRO: COQUEIRO CEP: 67133000 - ANANINDEUA/PA

Pág.:1/3

BRASILIA, 02 DE MARÇO DE 2020.

À  
**SUPERINTENDENCIA ESTADUAL DE COMPRAS E LICITAÇÕES - SUPEL/RO**  
 AV. FARQUAR, S/Nº  
 PORTO VELHO - RO

Pregão Eletrônico Nº 387/2019

PROCESSO: 3872019

ENCERRAMENTO: 09:30 horas do dia 03/02/2020

### PROPOSTA DE PREÇOS

<b>Item:</b>	021
<b>Descrição do Produto:</b>	URSACOL 150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
<b>Princípio Ativo:</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO
<b>Nome Comercial:</b>	URSACOL 150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
<b>Apresentação:</b>	150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
<b>Laboratório:</b>	CHIESI FARMACÊUTICA LTDA
<b>Procedência:</b>	BRASIL
<b>Validade do Produto:</b>	24 meses
<b>Registro do Ministério da Saúde:</b>	1008400670111
<b>Quantidade Cotada:</b>	2.400 (DOIS MIL E QUATROCENTOS ) COMPRIMIDO
<b>Valor Unitário:</b>	R\$ 1,53 (um real e cinquenta e três centavos)
<b>Valor Total do Item:</b>	R\$ 3.672,00 (três mil seiscentos e setenta e dois reais)
<b>Item:</b>	022
<b>Descrição do Produto:</b>	URSACOL 300 MG
<b>Princípio Ativo:</b>	ÁCIDO URSODESOXICÓLICO
<b>Nome Comercial:</b>	URSACOL 300 MG
<b>Apresentação:</b>	300 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
<b>Laboratório:</b>	ZAMBON / CHIESI FARMACÊUTICA LTDA
<b>Procedência:</b>	BRASIL
<b>Validade do Produto:</b>	24. MESES
<b>Registro do Ministério da Saúde:</b>	1008400670144
<b>Quantidade Cotada:</b>	5.040 (CINCO MIL E QUARENTA ) COMPRIMIDO
<b>Valor Unitário:</b>	R\$ 4,54 (quatro reais e cinquenta e quatro centavos)
<b>Valor Total do Item:</b>	R\$ 22.881,60 (vinte e dois mil oitocentos e oitenta e um reais e sessenta centavos)

  
**HOSP LOG Comércio de Produtos Hospitalares Ltda.**

STRC, TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6, BOX 03 - Bairro Zona Industrial (Guara) - CEP: 71225-533 ~ Brasília/DF

CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: 07.451.896/001-73

Escrítorio Central em São Paulo - Licitações - Tel.: (11) 2185-3440/3437/3431/8171/7601/3436

E-mail: licitacoes@oncoprod.com.br

Pág.:2/3

BRASILIA, 02 DE MARÇO DE 2020.

À  
**SUPERINTENDENCIA ESTADUAL DE COMPRAS E LICITAÇÕES - SUPEL/RO**  
**AV. FARQUAR, S/Nº**  
**PORTO VELHO - RO**

Pregão Eletrônico Nº 387/2019

PROCESSO: 3872019

ENCERRAMENTO: 09:30 horas do dia 03/02/2020

Item:

034

Descrição do Produto: PEGASYS 180MCG

Princípio Ativo: ALFAPEGINTERFERON 2A 180MCG

Nome Comercial: PEGASYS 180MCG

Apresentação: 180MCG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD INC 0,5ML

Laboratório: F. HOFFMANN-LA ROCHE LTDA

Procedência: NACIONAL

Validade do Produto: 12 MESES

Registro do Ministério da Saúde: 1.0100.0565.004-9

Quantidade Cotada: 54 (CINQUENTA E QUATRO) FA

Valor Unitário: R\$ 1.371,38 (um mil trezentos e setenta e um reais e trinta e oito centavos)

Valor Total do Item: R\$ 74.054,52 (setenta e quatro mil e cinquenta e quatro reais e cinquenta e dois centavos)

Item: 091

Descrição do Produto: BOSENTANA 125MG

Princípio Ativo: BOSENTANA

Nome Comercial: BOSENTANA 125MG

Apresentação: 125 MG COM REV CX FR PLAS OPC X 60

Laboratório: ACTELION / PATHÉON INC.

Procedência: CANADÁ

Validade do Produto: 60 MESES

Registro do Ministério da Saúde: 1123634300025

Quantidade Cotada: 720 (SETECENTOS E VINTE) CPR

Valor Unitário: R\$ 5,85 (cinco reais e oitenta e cinco centavos)

Valor Total do Item: R\$ 4.212,00 (quatro mil duzentos e doze reais)

Valor Total da Proposta: R\$104.820,12(cento e quatro mil oitocentos e vinte reais e doze centavos)

Declaramos que no valor ofertado, estão inclusas todas as despesas necessárias para remessa dos materiais.

Declaramos pleno conhecimento atendimento as condições do Edital e seus anexos.

Validade dos produtos: 75% (setenta e cinco por cento) da validade total.

"A Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, com fulcro no disposto no inciso XIII do artigo 12 da Resolução CMED nº. 3, de 29 de julho de 2003, expede o presente Comunicado:

"Aplicação do fator de redução de 20,09% (vinte inteiros e nove centésimos por cento) -(CAP) sobre o PREÇO FÁBRICA CMED ANVISA, CONFORME COMUNICADO Nº 11, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2019.

**HOSP LOG Comércio de Produtos Hospitalares Ltda.**

STRG. TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 5, BOX 03 – Bairro Zona Industrial (Guaraí) – CEP: 71220-533 – BRASILIA/DF

CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: 07.451.896/001-73

Escrítorio Central em São Paulo - Licitações - Tel: (11) 2185-3440/3437/3431/8171/7601/3436  
 E-mail: licitacoes@oncoprod.com.br

Pág.:3/3

BRASILIA, 02 DE MARÇO DE 2020.

À  
**SUPERINTENDENCIA ESTADUAL DE COMPRAS E LICITAÇÕES - SUPEL/RO**  
AV. FARQUAR, S/Nº  
PORTO VELHO - RO

Pregão Eletrônico Nº 387/2019

PROCESSO: 3872019

ENCERRAMENTO: 09:30 horas do dia 03/02/2020

VALIDADE DA PROPOSTA: 60 (sessenta) dias.

PRAZO DE ENTREGA: 10 (dez) dias.

PRAZO DE PAGAMENTO: 30 (trinta) dias.

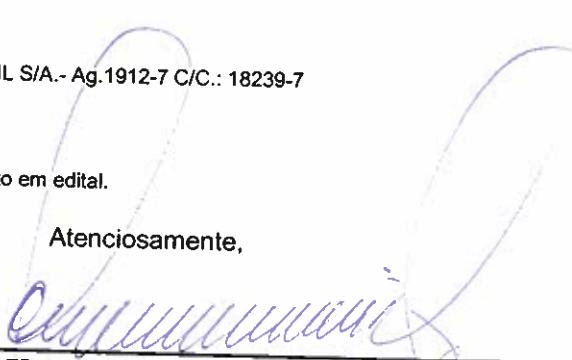
FORMA DE PAGAMENTO: BANCO DO BRASIL S/A.- Ag.1912-7 C/C.: 18239-7

FRETE: ISENTO

PRAZO DE VALIDADE DO CONTRATO: 12 (doze) meses.

LOCAL DE ENTREGA: Conforme o disposto em edital.

Atenciosamente,



EDIR SANTIAGO DE PAULA  
GERENTE DE LICITAÇÕES  
RG. 28.061.906-6 - CPF. 291.560.518-16

**HOSP LOG Comércio de Produtos Hospitalares Ltda.**

STRC. TRECHO 3, CONJUNTO C, LOTE 6 - BOX 03 - Bairro Zona Industrial (Guara) - CEP: 71225-533 - Brasília/DF

CNPJ: 06.081.203/0001-36 - Inscrição Estadual: 07.451.896/001-73

Escritório Central em São Paulo - Licitações - Tel.: (11) 2185-3440/3437/3431/8171/7601/3436

E-mail: licitacoes@oncoprod.com.br