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:	**32.137.731/0001-70**	DUNS®:	**920804166**
Razão Social:	**A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA**		
Nome Fantasia:	**A J DISTRIBUIDORA HOSPITALAR**		
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**17/07/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Empresa de Pequeno**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Nada Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**
Ocorrências Impeditivas indiretas:	**Nada Consta**
Vínculo com "Serviço Público":	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	**15/04/2023**
FGTS	Validade:	**02/02/2023**
Trabalhista **(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**25/06/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**23/04/2023**
Receita Municipal	Validade:	**08/05/2023**

VI - Qualificação Econômico-Financeira

	Validade:	**30/04/2023**

CPF: 634.441.942-34 Nome: IVANIR BARREIRA DE JESUS
Ass: _____

FILTROS APLICADOS:

CPF / CNPJ sancionado: 32.137.731/0001-70

LIMPAR

Data da consulta: 19/01/2023 08:57:19
Data da última atualização: 01/2023 (Diário Oficial da União - CEAF) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CNEP) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - Acordos de Leniência) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CEIS) , 01/2023 (Sistema Integrado de Administração Financeira do Governo Federal (SIAFI) - CEPIM)

DETALHAR	CADASTRO	CNPJ/CPF SANCIONADO	NOME SANCIONADO	UF SANCIONADO	ÓRGÃO/ENTIDADE SANCIONADORA	CATEGORIA SANÇÃO	DATA DE PUBLICAÇÃO DA SANÇÃO	VALOR DA MULTA	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 **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA**, inscrita no **CNPJ 32.137.731/0001-70.**

Esta Certidão tem validade de **30 (trinta) dias.**
Emitida em **19/01/2023 às 07:48:45 horas** (Data e Hora de Porto Velho/RO)
Código de Controle: **F9DA-2D66-95F3-4BCE-B98B-5ECC-1ED0-EB16**

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

Pálacio Rio Madeira, Edifício Rio Jamari - 4° andar

Sistema de Emissão de Certidão Negativa via Internet

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (19/01/2023 às 08:50) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 32.137.731/0001-70.

A condenação por atos de improbidade 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 63C9.2E81.6682.0025 no seguinte endereço: https://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/autenticar_certidao.php

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:	**32.137.731/0001-70**	DUNS®:	**92*****66**
Razão Social:	**A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA**		
Nome Fantasia:	**A J DISTRIBUIDORA HOSPITALAR**		
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**17/07/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Empresa de Pequeno**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Nada Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN		Validade:	**15/04/2023**
FGTS		Validade:	**26/12/2022**
Trabalhista	**(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**05/06/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**23/04/2023**
Receita Municipal	Validade:	**08/05/2023**

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **30/04/2023**

Esta declaração é uma simples consulta e não tem efeito legal

CPF: 844.060.542-00 Nome: FABIO CASTRO BARBOSA

Ass: _____

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

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

Nome: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA
CNPJ: 32.137.731/0001-70

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

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

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

Certidão emitida gratuitamente com base na Portaria Conjunta RFB/PGFN nº 1.751, de 2/10/2014.
Emitida às 09:34:05 do dia 17/10/2022 <hora e data de Brasília>.
Válida até 15/04/2023.
Código de controle da certidão: **D890.7355.C128.64BA**
Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

SERVIÇO GRATUITO

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
SECRETARIA DE ESTADO DA FAZENDA

CERTIDAO NEGATIVA DE NATUREZA TRIBUTÁRIA

Nome: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA
Inscrição Estadual: 15.625.174-4
CNPJ: 32.137.731/0001-70

Ressalvado o direito de a Fazenda Pública Estadual cobrar e inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade do sujeito passivo acima identificado que vierem a ser apuradas, é certificado que **NÃO CONSTAM**, até a presente data, pendências em seu nome, relativamente aos débitos administrados pela Secretaria Executiva de Estado da Fazenda, de natureza tributária, incritos ou não na Dívida Ativa.

A presente Certidão, emitida nos termos do Decreto n.º 2.473, de 29 de setembro de 2006 , e da Instrução Normativa n.º 0019, de 5 de Outubro de 2006, somente produzirá efeitos após a confirmação de sua autenticidade, pela Internet, no Portal de Serviço da Secretaria Executiva de Estado da Fazenda no endereço eletrônico www.sefa.pa.gov.br.

Emitida às: 10:07:18 do dia 25/10/2022
Válida até: 23/04/2023
Número da Certidão: 702022080998311-2
Código de Controle de Autenticidade: 481EEEDC.DE2A515B.CE957CAE.30AD5508

Observação:

- Nos termos da legislação pertinente a presente Certidão poderá, independente de notificação prévia, ser cassada quando, dentro do período de validade forem verificadas as hipóteses previstas no art. 6° da Instrução Normativa n.º 0019, de 5 de Outubro de 2006, como também em decorrência da suspensão de medida liminar.

- A cassação da certidão será efetuada de ofício, devendo ser dada a publicidade do fato por meio de consulta pública no endereço eletrônico www.sefa.pa.gov.br.

Válida em todo território paraense.
SERVIÇO GRATUITO

SERVIÇO GRATUITO

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
SECRETARIA DE ESTADO DA FAZENDA

CERTIDAO NEGATIVA DE NATUREZA NÃO TRIBUTÁRIA

Nome: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA
Inscrição Estadual: 15.625.174-4
CNPJ: 32.137.731/0001-70

Ressalvado o direito de a Fazenda Pública Estadual cobrar e inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade do sujeito passivo acima identificado que vierem a ser apuradas, é certificado que **NÃO CONSTAM**, até a presente data, pendências em seu nome, relativamente aos débitos administrados pela Secretaria Executiva de Estado da Fazenda, de natureza não tributária, incritos na Dívida Ativa.

A presente Certidão, emitida nos termos do Decreto n.º 2.473, de 29 de setembro de 2006 , e da Instrução Normativa n.º 0019, de 5 de Outubro de 2006, somente produzirá efeitos após a confirmação de sua autenticidade, pela Internet, no Portal de Serviço da Secretaria Executiva de Estado da Fazenda no endereço eletrônico www.sefa.pa.gov.br.

Emitida às: 10:07:18 do dia 25/10/2022
Válida até: 23/04/2023
Número da Certidão: 702022080998312-0
Código de Controle de Autenticidade: B9E33D98.D8D7D516.4937A672.A2CBCEAB

Observação:

- Nos termos da legislação pertinente a presente Certidão poderá, independente de notificação prévia, ser cassada quando, dentro do período de validade forem verificadas as hipóteses previstas no art. 9° da Instrução Normativa n.° 0019, de 5 de Outubro de 2006, como também em decorrência da suspensão de medida liminar.

- A cassação da certidão será efetuada de ofício, devendo ser dada a publicidade do fato por meio de consulta pública no endereço eletrônico www.sefa.pa.gov.br.

Válida em todo território paraense.
SERVIÇO GRATUITO

PREFEITURA MUNICIPAL DE BELÉM
PROCURADORIA FISCAL DO MUNICÍPIO DE BELÉM
SECRETARIA MUNICIPAL DE FINANÇAS

CERTIDÃO CONJUNTA NEGATIVA

Processo nº 122856/119/2022

Contribuinte:	A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E
CPF/CNPJ:	32.137.731/0001-70
Inscrição Mobiliária:	310031-8
Inscrição	025/33882/22/19/0165/000/000-12 (ALUGADO)
Endereço	R AJAX DE OLIVEIRA , 519

Inscrição(ões) D. Ativa de Crédito(s) Não Tributário(s):

Ressalvando o direito de a Fazenda Municipal cobrar e inscrever quaisquer dívidas de responsabilidades do contribuinte acima identificado que vierem a ser apurada, é certificado que: Não constam débitos em seu nome, relativos a tributos ou créditos administrativos pela Secretaria Municipal de Finanças.

Certidão emitida às **15:25** horas, do dia **09/11/2022** com fulcro na instrução Normativa nº 06/2009-GABS/SEFIN, de 30 de novembro de 2009.

Validade: **180 (cento e oitenta) dia(s)**

Código de Controle de Certidão : EYDJ.KXQC.PZ1K.HALE.KH06

Atenção : Qualquer emenda ou rasura invalidará este documento, tendo apenas validade quando verificada sua autenticidade no site : ww2.belem.pa.gov.br/cnde-e.

Voltar Imprimir

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

Inscrição: 32.137.731/0001-70

Razão Social: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTO

Endereço: ROMULO MAIORANA / MARCO / BELEM / PA / 66093-005

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 Servico - 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:27/11/2022 a 26/12/2022

Certificação Número: 2022112703481384470705

Informação obtida em 07/12/2022 11:36:56

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	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
32.137.731/0001-70 **MATRIZ**		**29/11/2018**

NOME EMPRESARIAL
A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA)	PORTE
A J DISTRIBUIDORA HOSPITALAR	**EPP**

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL
46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
46.45-1-02 - Comércio atacadista de próteses e artigos de ortopedia
46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
AV ROMULO MAIORANA	**1792 A**	********

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
66.093-005	**MARCO**	**BELEM**	**PA**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
	(91) 3353-8889/ (91) 3353-8889

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**29/11/2018**

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 **15/07/2022** às **15:47:13** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

Consulta Quadro de Sócios e Administradores - QSA

CNPJ:	32.137.731/0001-70
NOME EMPRESARIAL:	A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA
CAPITAL SOCIAL:	R$500.000,00 (Quinhentos mil reais)

O Quadro de Sócios e Administradores(QSA) constante da base de dados do Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica (CNPJ) é o seguinte:

Nome/Nome Empresarial:	MARIA DO SOCORRO FIGUEIREDO COSTA
Qualificação:	22-Sócio

Nome/Nome Empresarial:	FABIO CASTRO BARBOSA
Qualificação:	49-Sócio-Administrador

Para informações relativas à participação no QSA, acessar o e-CAC com certificado digital ou comparecer a uma unidade da RFB.

Emitido no dia **15/07/2022** às **15:48** (data e hora de Brasília).

PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA (MATRIZ E FILIAIS)
CNPJ: 32.137.731/0001-70
Certidão nº: 34972639/2022
Expedição: 17/10/2022, às 09:32:01
Validade: 15/04/2023 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **32.137.731/0001-70**, **NÃO CONSTA** como inadimplente no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.
Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.° 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022.
Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.
No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.
A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (http://www.tst.jus.br).
Certidão emitida gratuitamente.

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

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

CERTIFICAMOS que, após consulta aos registros eletrônicos de distribuição de ações de falências e recuperações judiciais disponíveis até 09/12/2022, **NADA CONSTA** contra o nome por extenso e CPF/CNPJ de:

A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA

32.137.731/0001-70

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

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

Emitida gratuitamente pela internet em: 09/12/2022
Selo digital de segurança: **2022.CTD.SHKQ.B1JA.05J2.XIOX.FSL8**
*** VÁLIDA POR 30 (TRINTA) DIAS ***

NUCER - Núcleo de Emissão de Certidões do TJDFT
Fórum de Brasília - Milton Sebastião Barbosa, Praça Municipal - Lote 1, Bloco A, Ala B - Térreo.
Brasília - DF
Horário de Atendimento: 7h às 19h, de segunda a sexta-feira, exceto feriados.

PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ
FÓRUM CÍVEL DA COMARCA DE BELÉM

CERTIDÃO JUDICIAL CÍVEL NEGATIVA

Certifico, que a requerimento da parte interessada, revendo os registros de distribuição, de 1º de janeiro de 1980, até a presente data, em face de A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA , CNPJ 32.137.731/0001-70, NADA CONSTA na Justiça Estadual de 1º grau, 2º grau e nos Juizados Especiais do Estado do Pará, referente a AÇÕES CÍVEIS em que é parte como requerido(a).

Observações:

1. Certidão expedida gratuitamente, através da Central de Distribuição deste Fórum.
2. A informação do nº do CPF ou CNPJ acima é de responsabilidade do solicitante da certidão, devendo a titularidade ser conferida pelo interessado e destinatário, sob pena de incorrer na prática dos atos típicos previstos nos arts. 299 § 1º, art.301 e 304 do Código Penal Brasileiro.
3. A autenticidade desta certidão poderá ser confirmada na página do Tribunal de Justiça do Estado do Pará(www.tjpa.jus.br), no menu de consultas.
4. Este documento é válido somente por 90(noventa) dias.
5. A autenticidade poderá ser efetivada, no máximo, até 90(noventa) dias após sua expedição.

sexta-feira, 18 novembro, 2022

Serviço de Emissão de Certidão Cível

Divisão de Distribuição de Feitos Civeis

Diretoria do Fórum Cível

As informações contidas nesta Certidão referem-se a existência de Ações de Execução Fiscal, Municipal ou Estadual, Execução patrimonial, Falência e recuperação Judicial(Concordata), Civel e Comercial, Familia, Interdição/Tutela/Curatela, Inventário e etc...

Certidão em conformidade com o provimento 19/2009 - CJRMB, que institui certidão única para feitos cíveis.
Certidão expedida gratuitamente em : 18/11/2022 10:21:58
CONTROLE: 11181009742577 Está certidão é emitida apenas para pessoas com maior idade civil.
Válida até 16/02/2023 00:00:00 *Libra (marcelo.costa)*
Comprovação de autenticidade da certidão no site http://www.tjpa.jus.br 1

TJPAMEM202253824

Assinado com senha por MARCELO SANTOS COSTA, SILVIO CESAR DOS SANTOS MARIA e CLAUDIA MARIA NOGUEIRA LIMA.
Autenticado digitalmente por MARCELO SANTOS COSTA, SILVIO CESAR DOS SANTOS MARIA e CLAUDIA MARIA NOGUEIRA LIMA, conforme previsto na Lei 11.419/2006 e regulamentada pela Portaria 2067/2020-GP.
Use 3451213.22514789-1535 - para a consulta à autenticidade em http://siga10-n07:8080/sigaex/public/app/autenticar?n=3451213.22514789-1535
Documento gerado por MARCELO SANTOS COSTA *Data e hora: 18/11/2022 12:40

MUNICÍPIO DE MACAPÁ
PREFEITURA MUNICIPAL DE MACAPÁ
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

O Departamento de Assistência Farmacêutica de Macapá, situado na Rod. Juscelino Kubitschek, 2731 – CEP 68.903-197 – Universidade – Macapá/AP, declara para os devidos fins que a empresa **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR - LTDA,** pessoa jurídica de direito privado, CNPJ sob o nº 32.137.731/0001-70, com sede na Av. Romulo Maiorana, nº 1792-A, Bairro Marco, CEP 66.093-005, Belém/PA, detém qualificação técnica para atuar no fornecimento de **medicamentos.**

A referida empresa desenvolveu com competência o fornecimento dos **medicamentos abaixo:**

Descrição do Produto	Unidade	Marca	Quantidade	NF	Processo
Amoxicilina + Clavulanato de Potássio (500mg + 125mg).	COMP	E M S	50.000	19	PE 098/19
Carvedilol 3,125mg	COMP	E M S	15.000	19	PE 098/19
Carvedilol 6,25mg	COMP	E M S	15.000	19	PE 098/19
Hidroxiuréia 500mg	CÁP	E M S	30.000	19	PE 098/19
Amoxicilina + Clavulanato de Potássio (50mg + 12,5mg/ml)	FR	E M S	6.000	33	PE 113/19

Atestamos que, o fornecimento foi realizado seguindo os padrões e prazos exigidos com qualidade, não tendo havido nada que comprometesse sua reputação ético-profissional e cumprindo integralmente as disposições contratuais estipuladas.

Macapá (AP), 22 de Julho de 2020.

RAÍSSA MARA S. PINTO
COORD. DE ASSIST. FARM./SEMSA/PMM
DECRETO Nº 1.179/2020 – CRF-349-AP

Avenida General Osório, 365 – Centro– Macapá– Amapá Fone: (96) 98802-8122 Site: www.macapa.ap.gov.br
semsa@macapa.ap.gov.br

Documento Autenticado Digitalmente de acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6 Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé. ********** Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/11084220720087004971 6

CARTÓRIO Autenticação Digital Código: 11084220720087004971 6-1
Data: 22/07/2020 16:15:23
Valor Total do Ato: R$ 4,56
Selo Digital Tipo Normal C: AKF66760-EK4M;
CNJ: 06.870-0
Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br
Bel. Válber Azevedo de Miranda Cavalcanti
Titular
TJPB

PREFEITURA MUNICIPAL DE CASTANHAL
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
FUNDO MUNICIPAL DE SAÚDE

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Declaramos para os devidos fins que a empresa **A. J. COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR - LTDA,** pessoa jurídica inscrita no CNPJ/MF sob o Nº 32.137.731/00001-70, situada na Avenida Rômulo Maiorana, n° 1792-A, Bairro Marco, CEP 66.093-005, Belém/PA, forneceu/fornece para Fundo Municipal de Saúde de Castanhal, CNPJ n° 07.918.201/0001-11, situada à Trav. Cônego Leitão nº 1943, Centro, Castanhal/PA, os produtos abaixo especificados, cumprindo com todas as suas obrigações, quantidades e prazo de entrega:

PRODUTOS FORNECIDOS

DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNID	MARCA	QUANT
Amoxilina + Clavulanato de Potássio. 50mg+12,5mg, 75ml, suspensão oral.	FR	E M S	1.510
Metronidazol (Benzoilmetronidazol) 40mg/ml, 120ml, suspensão oral.	FR	E M S	400

Atestamos ainda, que foram executadas satisfatoriamente, cumprindo sempre com os compromissos assumidos, com boa qualidade, não havendo até presente data fatos que desabone sua conduta e responsabilidade com as obrigações assumidas.

Castanhal, Pará, 24 de julho de 2020.

Carla Moreira Pereira Lima
Secretária Municipal de Saúde

Fundo Municipal de Saúde de Castanhal - Secretaria Municipal de Saúde
Trav. Cônego Leitão, 1943, Centro, Castanhal-Pará – Brasil. CEP. 68.743-050
Fones: (91) 3721-3871/3721-4261 – email: licitacao.sesma@castanhal.pa.gov.br

Documento Autenticado Digitalmente de acordo com os artigos 1°, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6 Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé. ********** Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/11084081020020537925O

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 11084081020020537925O-1
Data: 08/10/2020 14:40:30
Valor Total do Ato: R$ 4,56
Selo Digital Tipo Normal C: AKN50764-8II6;
CNJ: 06.870-0
Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br
Bel. Válber Azevedo de Miranda Cavalcanti
Titular
TJPB

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A **SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE PÚBLICA DO PARÁ – SESPA**, inscrita no CNPJ sob nº 05.054.929/0001-17, situada à Avenida João Paulo II, 602, Marco – CEP: 66095-492, BELÉM/PA, atesta para os devidos fins que a empresa **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO HOSPITALAR - LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 32.137.731/0001-70, situada na AV. ROMULO MAIORANA, 1792A – CEP: 66.093-005, MARCO – BELÉM/PA, **forneceu o MEDICAMENTO** abaixo especificado em plenas condições de uso, no prazo de entrega estabelecido:

- **CLARITROMICINA 500MG, COMPRIMIDO - QUANT.: 60.000 - NF 047 – 2020NE03233 - PE 053/2019.**

Atestamos que o fornecimento foi executado satisfatoriamente, não existindo em nossos registros, até a presente data, fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade com as obrigações assumidas.

Belém/PA, 21 de julho de 2020.

JOÃO HENRIQUE VOGADO ABRAHÃO
DIREÇÃO DEAF / SESPA

Avenida João Paulo II, 602, Marco – CEP: 66095-492/Tel. 4006 4333 - Belém/Pa

Email: deaf@sespa.pa.gov.br

Documento Autenticado Digitalmente de acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6 Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé. ********** Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/11084220720923016 4703

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 11084220720923016 4703-1
Data: 22/07/2020 11:06:47
Valor Total do Ato: R$ 4,56
Selo Digital Tipo Normal C: AKF65951-XRBY;

CNJ: 06.870-0
Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Bel. Válber Azevedo de Miranda Cavalcanti
Titular

TJPB

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos, para os devidos fins, que esta Divisão de Recursos Materiais – DRM-CENTRAL da SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE – SESMA, com sede Av. Governador José Malcher, Nº 2821 (entre Av. Almirante Barroso e Av. José Bonifácio bairro: São Brás), CEP 66.090-100, Belém/PA, inscrita no CNPJ sob o nº 07.917.818/0001-12, declara para os devidos fins que a empresa **A J COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR – LTDA,** pessoa jurídica de direito privado, CNPJ sob o nº 32.137.731/0001-70, com sede na Av. Rômulo Maiorana, n º 1792-A, Bairro Marco, CEP 66.093-005, Belém/PA, detém qualificação técnica para atuar no fornecimento de medicamentos e correlatos.

A referida empresa desenvolveu com competência o fornecimento dos **medicamentos abaixo:**

DESCRIÇÃO DO PRODUTO	UNIDADE	MARCA	QUANT.	NF	PROCESSO	VIGENCIA
CLARITROMICINA 500MG.	COMP	E M S	13.125	70	PE 143/19	09/04/2020-09/04/2021
ESPIRONOLACTONA 25MG.	COMP	E M S	20.000	86	PE 042/20	16/06/2020-16/06/2021
METILDOPA 250MG.	COMP	E M S	80.000	92	PE 043/20	13/07/2020-13/07/2021
ISOSSORBIDA DINITRATO 5MG, SUBLINGUAL.	COMP	E M S	7.000	92	PE 043/20	13/07/2020-13/07/2021
GLICLAZIDA 30MG.	COMP	E M S	90.000	92	PE 043/20	13/07/2020-13/07/2021
ESPIRONOLACTONA 25MG	COMP	E M S	100.000	156	PE 042/20	16/06/2020-16/06/2021
TRAVAPROSTA 0,04MG/ML SOL.OFT. 2,5 ML.	FR	E M S	100	157	PE 153/20	23/12/2020-23/12/2021
GLICLAZIDA 30MG	COMP	E M S	97.500	190	PE 043/20	13/07/2020-13/07/2021

METILDOPA 250MG	COMP	E M S	150.000	190	PE 043/20	13/07/2020-13/07/2021
ISOSSORIBIDA 5MG	COMP	E M S	3.000	190	PE 043/20	13/07/2020-13/07/2021

Atestamos que, o fornecimento foi realizado seguindo os padrões e prazos exigidos com qualidade, não tendo havido nada que comprometesse sua reputação ético-profissional e cumprindo integralmente as disposições contratuais estipuladas.

Belém, 29 de Setembro de 2021.

Atenciosamente,

P/Marcelo Monbeck
Hamilton Baker de Melo
DRM/DEAD/SESMA
Coordenador

HAMILTON BAKER DE MELO
COORDENADOR
DRM/DEAD/SESMA

Dra. Cintia N. Silva de Oliveira
Farmacêutica
CRF/PA 7647

RESPONSÁVEL TÉCNICO
FARMACÊUTICA

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA

DIRETORIA ADMINISTRATIVA E FINANCEIRA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos para os devidos fins e efeitos legais, que a empresa, **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR-LTDA**, situada Rua Av Romulo Maiorana ,Nº 1792, Bairro: MARCO , Belém – PA,CEP: 66093-005, inscrita no CNPJ/MF nº 32.137.731/0001-70.é fornecedora de **MEDICAMENTOS** não havendo até a presente data, nada que desabone sua conduta, o que nos leva a declará-la capaz e idónea.

PRODUTO (2020)

ESPECIFICAÇÃO	QUANTIDADE
METILDOPA 500MG,COMPRIMIDO - EMS	44000
METILDOPA 250MG,COMPRIMIDO - EMS	10000
METILDOPA 250MG,COMPRIMIDO - EMS	8000
METRONIDAZOL 40MG/ML, C/ 100ML, SUSPENSÃO ORAL - EMS	210
METILDOPA 500MG,COMPRIMIDO - EMS	6000
METILDOPA 250MG,COMPRIMIDO - EMS	6000

Rua Oliveira Belo, 395 - CEP 66050-380 - Tel. (91) 4009-2335

E-mail: diaf.fscmpa@santacasa.pa.gov.br - CGC: 04.929.345/0001-85

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por MARCELO TIMOTEO DE OLIVEIRA, em terça-feira, 26 de janeiro de 2021 11:03:12 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS/PB, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/11084260121312373137 6

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 11084260121312373137 6-1
Data: 26/01/2021 10:57:27
Valor Total do Ato: R$ 4,66
Selo Digital Tipo Normal C: ALC45531-X141;

CNJ: 06.870-0

Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA

DIRETORIA ADMINISTRATIVA E FINANCEIRA

Por ser expressão da verdade, firmo a presente declaração.

Belém, 11 de janeiro de 2021.

Atenciosamente,

Carlos Gilberto Vieira da Silva Junior

Diretor Administrativo e Financeiro/FSCMP

Cartório Condurú
4º Ofício de Notas
Belém - PA

Trav. Três de Maio, 1503 • São Brás • CEP 66063-388 • Fone: (91) 3249.4018/3243.1205

Reginaldo Pinheiro da Cunha - Tabelião

Reconheço a semelhança da firma de: CARLOS GILBERTO VIEIRA DA SILVA JUNIOR

Dou fé Em test° da verdade.Emol.: R$5,80 Selo: R$0,45
Belém-PA, 26/01/2021 10:16. SÉRIE: A Nº110529.
CÓDIGO DE SEGURANÇA: 92501100000824302094315310

Ana Celeste Andrade de Araújo - ESCREVENTE CHEFE

Ana Celeste Andrade de Araújo
Escrevente Autorizada

Rua Oliveira Belo, 395 - CEP 66050-380 - Tel. (91) 4009-2335

E-mail: diaf.fscmpa@santacasa.pa.gov.br - CGC: 04.929.345/0001-85

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por MARCELO TIMOTEO DE OLIVEIRA, em terça-feira, 26 de janeiro de 2021 11:03:12 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS/PB, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/11084260121312373137 6

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 11084260121312373137 6-2
Data: 26/01/2021 10:57:28
Valor Total do Ato: R$ 4,66
Selo Digital Tipo Normal C: ALC45532-RYER;

CNJ: 06.870-0

Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB

Prefeitura Municipal de Belém
Secretaria Municipal de Finanças
Departamento de Tributos Mobiliários

ALVARÁ DE LICENÇA DIGITAL - EXERCÍCIO 2022

Inscrição Municipal	Validade	IPTU
310.031-8	10/04/2023	

Nome da Empresa
A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA

Nome Fantasia	CNPJ da Empresa
A J DISTRIBUIDORA HOSPITALAR	32.137.731/0001-70

Endereço da Empresa
AV ROMULO MAIORANA 001792 - MARCO

Atividade Econômica Principal
4644-3/01-00 - COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO

Atividades Secundárias
4645-1/01-00 - COMERCIO ATACADISTA DE INSTRUMENTOS E MATERIAIS PARA USO MEDICO, CIRURGICO, HOSPITALAR E DE LABORATORIOS
4645-1/02-00 - COMERCIO ATACADISTA DE PROTESES E ARTIGOS DE ORTOPEDIA
4645-1/03-00 - COMERCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLOGICOS

Data da Inscrição Municipal
29/11/2018

OBRIGAÇÕES:
* O presente alvará deverá ser renovado anualmente. Observe a data de validade.
* A presente licença foi concedida com base nas informações do contribuinte e de acordo com as licenças expedidas pela SEURB, SESMA e SEMMA, podendo ser cancelada a qualquer momento por irregularidades no estabelecimento.
* O Alvará de Licença Digital é exigido nos casos de concessão de licença para localização e funcionamento de qualquer estabelecimento produção, industrial, comercial, de crédito, seguro, capitalização, agropecuário, de prestação de serviço de qualquer natureza, profissional ou não, clube recreativo, estabelecimento de ensino e empresa em geral, bem como no exercício de atividade decorrente da profissão, arte, ofício ou função, sendo exigido por ocasião do licenciamento inicial, da renovação anual e toda vez que se verificar mudança no ramo de atividade do contribuinte, ou quaisquer outras alterações (Artigos 83 e 85 da Lei n° 7.056/77).
* O Alvará de Licença Digital deverá ser afixado em local visível (Artigo 96 da lei n° 7.056/77).

PREFEITURA MUNICIPAL DE BELÉM
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SIVISA SISTEMA DE INFORMAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA

LICENÇA DE FUNCIONAMENTO

1ª VIA

Nº DO PROCESSO:	Nº DA LICENÇA:
0391/2022 - DVSDM	**0559/22**

O DIRETOR DO DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
CONCEDE A LICENÇA DE FUNCIONAMENTO COM VALIDADE ATÉ: **31/03/2023**
PARA A (S) ATIVIDADE (S): **COMÉRCIO ATACADISTA**
COMERCIALIZAR: **PRODUTOS PARA SAÚDE E MEDICAMENTOS**

CLASSIFICAÇÃO NACIONAL DE ATIVIDADE ECONÔMICA

CÓDIGO: **4644-3/01; 4645-1/01** DESCRIÇÃO: **COMÉRCIO ATACADISTA (DISTRIBUIDORA). ARMAZENAR, DISTRIBUIR E EXPEDIR: 1) PRODUTOS PARA A SAÚDE (CORRELATOS). *AFE: X3Y1X06XX674 (8.18103.1); 2) MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL. *AFE: 1.18990.0; 3) MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL. *AE: 1.19895.6**

IDENTIFICAÇÃO DO SOLICITANTE

RAZÃO SOCIAL: **A J COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA**
CNPJ / CPF: **32.137.731/0001-70**
LOGRADOURO: **AV. RÔMULO MAIORANA**
COMPLEMENTO: N: **1792-A**
BAIRRO: **MARCO**
MUNICIPIO: **BELÉM** CEP: **66.093-005**
ESTADO: **PARA**

IDENTIFICAÇÃO DO REPRESENTANTE LEGAL / OU RESPONSÁVEL TÉCNICO

NOME: **AMANDA THAMIRES CARDOSO MONTEIRO**
INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL: **CRF PA Nº 7911**

O QUAL COMPROMETE-SE A OBSERVAR AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO E/OU SERVIÇOS E CUMPRIR AS NORMAS LEGAIS REGULAMENTARES DESTINADAS A PROMOÇÃO, RECUPERAÇÃO E DEFESA DA SAÚDE, REFERENTE ÀS ATIVIDADES EXERCIDAS.
A PRESENTE LICENÇA DEVERÁ SER FIXADA NO ESTABELECIMENTO ORA LICENCIADO EM LOCAL VISÍVEL AO PÚBLICO.
O NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS IMPLICARÁ NA IMPOSIÇÃO DE PENALIDADES PREVISTA NA LEGISLAÇÃO EM VIGOR, RESULTANDO INCLUSIVE NO CANCELAMENTO DA LICENÇA.
OBS: SUGERIMOS AO USUÁRIO QUE PROVIDENCIE RENOVAÇÃO DE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO COM 90 (NOVENTA) DIAS DE ANTECEDÊNCIA DO PRAZO DE VENCIMENTO.

LOCAL: **BELÉM** DATA: **05/04/2022**

ALESSANDRA DOS SANTOS FIGUEIREDO:37326163200

Assinado de forma digital por ALESSANDRA DOS SANTOS FIGUEIREDO:37326163200
Dados: 2022.04.06 19:34:22 -03'00'

ASSINATURA DA AUTORIDADE SANITÁRIA

CNPJ: 08.884.798/0001-93
PROCESSO: 25351.117460/2011-92 AUTORIZ/MS: 3.04959.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.

RESOLUÇÃO-RE Nº 449, DE 13 DE FEVEREIRO DE 2020

A Coordenadora de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 169, aliado ao art. 54, I, §1° do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria n°. 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.

PATRICIA AZEVEDO CHAGAS

ANEXO

EMPRESA: MP 2019 TRANSPORTES LTDA
ENDEREÇO: EST D, 345
BAIRRO: KENNEDY CEP: 26020157 - NOVA IGUAÇU/RJ
CNPJ: 06.371.265/0001-82
PROCESSO: 25351.090284/2020-11 AUTORIZ/MS: 1.19919.0
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: disacre comercio e representações importação e exportação ltda
ENDEREÇO: AV DR CHUCRI ZAIDAN, 1550, CJ 2304
BAIRRO: VILA CORDEIRO CEP: 04583110 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 05.888.612/0003-48
PROCESSO: 25351.026637/2020-29 AUTORIZ/MS: 1.19909.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: PAULO DE BARROS TORRES EIRELI ME
ENDEREÇO: AVENIDA MARIO RODRIGUES COELHO, 365
BAIRRO: COHAB MASSANGANO CEP: 56310780 - PETROLINA/PE
CNPJ: 22.125.080/0001-44
PROCESSO: 25351.014114/2020-30 AUTORIZ/MS: 1.19911.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA
ENDEREÇO: AV ROMULO MAIORANA 1792A
BAIRRO: MARCO CEP: 66093005 - BELÉM/PA
CNPJ: 32.137.731/0001-70
PROCESSO: 25351.017963/2020-45 AUTORIZ/MS: 1.19895.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: LOGIC PHARMA LOGÍSTICA E ARMAZÉNS GERAIS LTDA
ENDEREÇO: RUA ENDRES N676 - SALA 01
BAIRRO: VILA DAS BANDEIRAS CEP: 07043000 - GUARULHOS/SP
CNPJ: 21.372.384/0002-24
PROCESSO: 25351.014105/2020-49 AUTORIZ/MS: 1.19892.5
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: FL Brasil Holding, Logística e Transporte Ltda
ENDEREÇO: Av Antonio Simão Firjam, 151, lote 09
BAIRRO: Distrito Industrial CEP: 36092000 - JUIZ DE FORA/MG
CNPJ: 18.233.211/0068-47
PROCESSO: 25351.028674/2020-71 AUTORIZ/MS: 1.19922.9
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: WLGC - TRANSPORTES RODOVIARIOS - EIRELI
ENDEREÇO: AV PREFEITO JOAO VILALLOBO QUERO, 1505 área 23
BAIRRO: JARDIM BELVAL CEP: 06422122 - BARUERI/SP
CNPJ: 15.382.923/0003-94
PROCESSO: 25351.028663/2020-91 AUTORIZ/MS: 1.19920.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

RESOLUÇÃO-RE Nº 450, DE 13 DE FEVEREIRO DE 2020

A Coordenadora de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 169, aliado ao art. 54, I, §1° do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º. Alterar Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria n°. 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.

PATRICIA AZEVEDO CHAGAS

ANEXO

EMPRESA: MEDISIL COMERCIAL FARMACEUTICA , HOSPITALAR, DE HIGIENE E TRANSPORTES LTDA
ENDEREÇO: RUA DA BOLÍVIA Nº 223
BAIRRO: GRANJAS RURAIS PRES. VARGAS CEP: 41230195 - SALVADOR/BA
CNPJ: 96.827.563/0001-27
PROCESSO: 25351.535407/2014-76 AUTORIZ/MS: 1.11806.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: MEDCOM COMÉRCIO REPRESENTAÇÕES E SERVIÇOS LTDA EPP
ENDEREÇO: R DESEMBARGADOR JOSE SOTERO 481
BAIRRO: TREZE DE JULHO CEP: 49020110 - ARACAJU/SE
CNPJ: 06.886.136/0001-27
PROCESSO: 25351.384939/2016-02 AUTORIZ/MS: 1.15898.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: W&J DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS E MATERIAL HOSPITALAR LTDA
ENDEREÇO: RUA 55/50, Nº 37
BAIRRO: CONJ. MARCOS FREIRE II CEP: 49160000 - NOSSA SENHORA DO SOCORRO/SE
CNPJ: 21.544.672/0001-38
PROCESSO: 25351.330924/2017-04 AUTORIZ/MS: 1.16898.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: JAC MED DIST DE MEDIC EIRELI - EPP
ENDEREÇO: R SEBASTIAO MARTINS 288
BAIRRO: CONSELHEIRO PAULINO CEP: 28635430 - NOVA FRIBURGO/RJ
CNPJ: 26.651.036/0001-29
PROCESSO: 25351.066006/2017-07 AUTORIZ/MS: 1.16305.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: E L MACHADO MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: RUA CARLOS DE BIAZZI, Nº 49
BAIRRO: SAUDE CEP: 13800464 - MOJI MIRIM/SP
CNPJ: 08.734.023/0001-31
PROCESSO: 25351.450305/2014-11 AUTORIZ/MS: 1.11159.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: CENTRAL DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: RUA FRANCISCO JOSÉ ALBUQUERQUE PEREIRA 1085 E,F,G,H
BAIRRO: CAJAZEIRAS CEP: 60864520 - FORTALEZA/CE
CNPJ: 07.812.105/0001-94
PROCESSO: 25351.464157/2014-21 AUTORIZ/MS: 1.11252.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: disacre comercio e representações importação e exportação ltda
ENDEREÇO: AV DR CHUCRI ZAIDAN, 1550, CJ 2304
BAIRRO: VILA CORDEIRO CEP: 04583110 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 05.888.612/0003-48
PROCESSO: 25351.026637/2020-29 AUTORIZ/MS: 1.19909.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: SERVIMED COMERCIAL LTDA
ENDEREÇO: AV JULIO FERREIRA XAVIER 3876 QUADRA168 LOTE 3
BAIRRO: JARDIM ALVORADA CEP: 79610320 - TRÊS LAGOAS/MS
CNPJ: 44.463.156/0025-51
PROCESSO: 25351.431222/2019-30 AUTORIZ/MS: 1.19348.7
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: BINHO TRANSPORTES E LOGISTICA LTDA
ENDEREÇO: R 5, 780, GALPAO 4
BAIRRO: SET SANTOS DUMONT CEP: 74463470 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 05.112.286/0003-82
PROCESSO: 25351.323743/2018-33 AUTORIZ/MS: 1.17774.5
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: RX2 DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS E EQUIPAMENTOS HOSPITALARES LTDA- EPP
ENDEREÇO: Rodovia BR 116, n° 9466
BAIRRO: Barroso CEP: 60850012 - FORTALEZA/CE
CNPJ: 27.589.757/0001-19
PROCESSO: 25351.310611/2018-41 AUTORIZ/MS: 1.17758.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: DIMED S/A DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS
ENDEREÇO: AV JULIO RICARDO MOTTIN 400
BAIRRO: INDUSTRIAL CEP: 92990000 - ELDORADO DO SUL/RS
CNPJ: 92.665.611/0322-90
PROCESSO: 25351.046952/2014-56 AUTORIZ/MS: 1.23649.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: TRANS FARMA LOGISTICA PARA SAUDE EIRELI
ENDEREÇO: AV ANAPOLIS SN QUADRA 23A LOTE 06
BAIRRO: VILA BRASILIA CEP: 74911360 - APARECIDA DE GOIÂNIA/GO
CNPJ: 18.976.884/0001-80
PROCESSO: 25351.187644/2015-77 AUTORIZ/MS: 1.13839.5
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA
ENDEREÇO: Av. Pino Cobra, n° 970
BAIRRO: Passaredo CEP: 37554279 - POUSO ALEGRE/MG
CNPJ: 48.740.351/0101-28
PROCESSO: 25351.402045/2019-84 AUTORIZ/MS: 1.19133.3
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: WORLD IN MOTION TRANSPORTES LTDA
ENDEREÇO: ALAMEDA CAUAXI, Nº 293 - SALA 2411

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social
A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA

CNPJ
32.137.731/0001-70

Nome Fantasia
A J DISTRIBUIDORA HOSPITALAR

Endereço na Internet

SAC

Endereço Completo
AV ROMULO MAIORANA 1792A - MARCO CEP: 66.093-005

Cidade/UF
BELÉM/PA

Responsável Técnico
AMANDA THAMIRES CARDOSO MONTEIRO

Responsável Legal
RAIMUNDO NONATO MONTEIRO MARQUES

Dados do Cadastro

Cadastro Nº
1.19895-6

Data do Cadastro
17/02/2020

Situação
Ativa

Nº do Processo
25351.017963/2020-45

Cadastro
1 - Medicamento **Especial**

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

BAIRRO: QUADRA 7 CEP: 47200000 - REMANSO/BA
CNPJ: 29.847.393/0001-55
PROCESSO: 25351.183347/2019-48
AUTORIZ/MS: 1.18970-8
ATIVIDADE/CLASSE:
MANIPULAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

EMPRESA: elisangela guimaraes pinto e cia ltda me
ENDEREÇO: av. antonio ferreira sobrinho, 1235, sl 1
BAIRRO: centro CEP: 78820000 - JACIARA/MT
CNPJ: 05.812.726/0001-42
PROCESSO: 25351.705006/2018-55
AUTORIZ/MS: 1.18194-8
ATIVIDADE/CLASSE:
MANIPULAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

EMPRESA: COSTA TARO FARMACIA EIRELI
ENDEREÇO: AV PROFESSOR OSCAR PEREIRA 2237
BAIRRO: GLORIA CEP: 90660080 - PORTO ALEGRE/RS
CNPJ: 30.227.765/0001-20
PROCESSO: 25351.223393/2019-97
AUTORIZ/MS: 1.18876-4
ATIVIDADE/CLASSE:
MANIPULAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

EMPRESA: A&A FARMACIA DE MANIPULAÇAO LTDA
ENDEREÇO: AV RUI BARBOSA, 488, LOJA 09
BAIRRO: HELIOPOLIS CEP: 55296300 - GARANHUNS/PE
CNPJ: 29.762.896/0001-28
PROCESSO: 25351.321068/2019-99
AUTORIZ/MS: 1.18958-8
ATIVIDADE/CLASSE:
MANIPULAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.730, DE 27 DE JUNHO DE 2019

A Coordenadora de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 169, aliado ao art. 54, I, §1° do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização de Funcionamento para Empresas constantes no anexo desta Resolução.

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

ROBERTA MENESES MARQUEZ DE AMORIM

ANEXO

EMPRESA: Coast Company do Brasil Ltda
ENDEREÇO: RUA ARGENTINA,70 A.
BAIRRO: CEP: - VARGINHA/MG
CNPJ: 14.157.091/0001-88
PROCESSO: 25351.325818/2019-00 AUTORIZ/MS: 4.01061.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS
EXPEDIR: COSMÉTICOS

EMPRESA: KOSMETIK INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE COSMÉTICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA GRAÚNA Nº 343
BAIRRO: LAGO AZUL - 3ª SEÇÃO CEP: 32415391 - IBIRITÉ/MG
CNPJ: 11.508.408/0001-95
PROCESSO: 25351.313512/2019-01 AUTORIZ/MS: 4.01067.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
FABRICAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
FRACIONAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: JE CARLETTI DE SOUZA ME
ENDEREÇO: RUA MOTOCROS, 123
BAIRRO: IMPERIAL CEP: 45848000 - ITABELA/BA
CNPJ: 12.246.364/0001-35
PROCESSO: 25351.309167/2019-01 AUTORIZ/MS: 4.00981.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE
EMBALAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE
FABRICAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE
FRACIONAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: JMG COMÉRCIO DE MATERIAIS DE CONTRUÇÃO EIRELI
ENDEREÇO: RUA ROSALINA, 01
BAIRRO: RODILÂNDIA CEP: 26083155 - NOVA IGUAÇU/RJ
CNPJ: 24.846.984/0001-94
PROCESSO: 25351.299212/2019-01 AUTORIZ/MS: 4.01035.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: CASTANHAL PARAENSE DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: AV. PRESIDENTE GETULIO VARGAS, 3625 - COND EMPRESARIAL MODELO TV. ORIENTAL Nº 2 E 3
BAIRRO: IANETAMA CEP: 68745000 - CASTANHAL/PA
CNPJ: 30.729.072/0001-35
PROCESSO: 25351.322486/2019-01 AUTORIZ/MS: 4.01032.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: EASY HOST BRASIL - IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS MEDICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA PARANÁ, 107, SALA 16 ANDAR 2
BAIRRO: CHACARA DO SOLAR I (FAZENDINHA CEP: 06530025 - SANTANA DE PARNAÍBA/SP
CNPJ: 32.311.440/0001-56
PROCESSO: 25351.337260/2019-05 AUTORIZ/MS: 4.01060.7
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
IMPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: HUNTER TRANSPORTES E LOGISTICA LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA ANDROMEDA , N° 885, SALA 1105
BAIRRO: GREEN VALLEY ALPHAVILLE CEP: 06473000 - BARUERI/SP
CNPJ: 15.437.790/0001-44
PROCESSO: 25351.330843/2019-05 AUTORIZ/MS: 4.01086.8
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: HW SOLUÇÕES E SISTEMAS DE LIMPEZA E CONSERVAÇÃO LTDA
ENDEREÇO: AV. GUILHERME SIEPMANN 1241
BAIRRO: PINHEIROS CEP: 95880000 - ESTRELA/RS
CNPJ: 18.375.871/0001-55
PROCESSO: 25351.324028/2019-07 AUTORIZ/MS: 4.01042.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: MAYKI COMERCIAL LTDA
ENDEREÇO: Rua Morgado de Mateus, 441
BAIRRO: Vila Mariana CEP: 04015051 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 02.649.090/0001-71
PROCESSO: 25351.320256/2019-08 AUTORIZ/MS: 4.01034.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: REGINA CELIA VIANNA ZANON
ENDEREÇO: RUA CORONEL DARIO FERRAZ DE SA, Nº 489 ANEXO A
BAIRRO: CANDEIAS CEP: 54410450 - JABOATÃO DOS GUARARAPES/PE
CNPJ: 05.082.332/0001-86
PROCESSO: 25351.309165/2019-11 AUTORIZ/MS: 4.00980.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS
EXPEDIR: COSMÉTICOS

EMPRESA: ZYNSTEIN PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA.
ENDEREÇO: ESTRADA DA LAGOINHA, 501 - BLOCO 3
BAIRRO: LAGOA CEP: 06730000 - VARGEM GRANDE PAULISTA/SP
CNPJ: 31.327.287/0001-92
PROCESSO: 25351.335816/2019-11 AUTORIZ/MS: 4.01057.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
IMPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: D H F FREITAS TRANSPORTE EIRELI
ENDEREÇO: qd 07 fl 11 nº 27 casa A
BAIRRO: Nova Maraba CEP: 68513290 - MARABÁ/PA
CNPJ: 29.266.925/0001-60
PROCESSO: 25351.313782/2019-11 AUTORIZ/MS: 4.01072.9
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: ALCANCE NORDESTE COMERCIO, DISTRIBUIÇÃO, REPRESENTAÇÃO E ASSESSORIA EIRELI
ENDEREÇO: AV.ULISSES MONTARROYOS, 2387
BAIRRO: PIEDADE CEP: 54400620 - JABOATÃO DOS GUARARAPES/PE
CNPJ: 13.630.407/0001-44
PROCESSO: 25351.324040/2019-11 AUTORIZ/MS: 4.01063.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: GC PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS GERAIS LTDA EPP
ENDEREÇO: R. OLIMPIO DE SOUZA CAMPOS JUNIOR, Nº 282, LOTE B
BAIRRO: INACIO BARBOSA CEP: 49040840 - ARACAJU/SE
CNPJ: 32.758.195/0001-20
PROCESSO: 25351.282742/2019-11 AUTORIZ/MS: 4.01055.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: MULTCLEAN PRODUTOS DE LIMPEZA LTDA - ME
ENDEREÇO: RUA JOAO SEVERO DA SILVA 668 GALPÃO 2
BAIRRO: CATOLE CEP: 62887435 - HORIZONTE/CE
CNPJ: 30.670.173/0001-88
PROCESSO: 25351.313863/2019-11 AUTORIZ/MS: 4.01074.6
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
FRACIONAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: NUTRACEUTICA PRAIAMAR EIRELI
ENDEREÇO: RUA CAMPOS ELISIOS 731
BAIRRO: ITAPAGÉ CEP: 98400000 - FREDERICO WESTPHALEN/RS
CNPJ: 06.216.473/0001-07
PROCESSO: 25351.014296/2019-13 AUTORIZ/MS: 4.00705.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: PROFILE STORAGE ARMAZEM GERAL E DISTRIBUIÇÃO LTDA
ENDEREÇO: AV LOURENÇO BELLOLI, 1429
BAIRRO: VILA MENCK CEP: 06268110 - OSASCO/SP
CNPJ: 22.860.427/0001-00
PROCESSO: 25351.325679/2019-14 AUTORIZ/MS: 4.01084.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: P H R DOS SANTOS TRANSPORTES
ENDEREÇO: AV. MARAVILHA 400 - B
BAIRRO: SÃO FRANCISCO CEP: 65800000 - BALSAS/MA
CNPJ: 17.258.709/0001-94

PROCESSO: 25351.322449/2019-95 AUTORIZ/MS: 4.01041.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: AEROSOFT CARGAS AÉREAS LTDA
ENDEREÇO: AV DAMASCENO VIEIRA, 127
BAIRRO: VILA MASCOTE CEP: 04363040 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 01.014.373/0001-84
PROCESSO: 25351.330845/2019-96 AUTORIZ/MS: 4.01087.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: MM DONA BIBI INDUSTRIA E COMERCIO DE ESMALTES LTDA - ME
ENDEREÇO: RUA 19, NUMERO 3959
BAIRRO: PARQUE UNIVERSITARIO CEP: 13504363 - RIO CLARO/SP
CNPJ: 24.341.038/0001-96
PROCESSO: 25351.297249/2019-97 AUTORIZ/MS: 4.00967.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS
EMBALAR: COSMÉTICOS
EXPEDIR: COSMÉTICOS
FABRICAR: COSMÉTICOS
FRACIONAR: COSMÉTICOS
REEMBALAR: COSMÉTICOS

EMPRESA: Bf Cosméticos e Produtos para a Saúde Eireli
ENDEREÇO: Estrada do embu, 1167
BAIRRO: jardim torino CEP: 06713100 - COTIA/SP
CNPJ: 30.819.966/0001-16
PROCESSO: 25351.319594/2019-99 AUTORIZ/MS: 4.01027.4
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
FRACIONAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: ROCELL TRANSPORTES LTDA
ENDEREÇO: AV PEDRO PASCOAL DOS SANTOS 410 GALPAO04 MODULOS 03, 04, 05, 06 E 07
BAIRRO: RESIDENCIAL REAL PARQUE SUMARE CEP: 13178561 - SUMARÉ/SP
CNPJ: 00.625.064/0001-88
PROCESSO: 25351.317621/2019-99 AUTORIZ/MS: 4.01019.7
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: Expresso Satelite Azul Eireli
ENDEREÇO: rua B, Quadra Área, Lote 02, n° 00
BAIRRO: Chácaras Maria Dilce CEP: 74583174 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 27.428.590/0001-04
PROCESSO: 25351.336928/2019-99 AUTORIZ/MS: 4.01058.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: COFERNANDES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI
ENDEREÇO: ESTRADA ADHEMAR BEBIANO 1673 LOJA C
BAIRRO: INHAÚMA CEP: 21061751 - RIO DE JANEIRO/RJ
CNPJ: 27.870.248/0001-60
PROCESSO: 25351.289228/2019-06 AUTORIZ/MS: 1.18971.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: PH EXPRESS TRANSPORTES LTDA ME
ENDEREÇO: AV MANOEL JOSE DE ARRUDA, 1.243
BAIRRO: JD CALIFORNIA CEP: 78070305 - CUIABÁ/MT
CNPJ: 11.914.227/0001-69
PROCESSO: 25351.834252/2018-13 AUTORIZ/MS: 1.18975.6
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: HUNTER TRANSPORTES E LOGISTICA LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA ANDROMEDA , N° 885, SALA 1105
BAIRRO: GREEN VALLEY ALPHAVILLE CEP: 06473000 - BARUERI/SP
CNPJ: 15.437.790/0001-44
PROCESSO: 25351.330818/2019-13 AUTORIZ/MS: 1.18948.3
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: PRO SAUDE RORAIMA COMERCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLOGICOS EIRELI - EPP
ENDEREÇO: AVENIDA VILLE ROY Nº 5.555
BAIRRO: CENTRO CEP: 69301000 - BOA VISTA/RR
CNPJ: 27.296.360/0001-39
PROCESSO: 25351.313861/2019-14 AUTORIZ/MS: 1.18967.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: TRIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS E COSMÉTICOS LTDA
ENDEREÇO: Avenida Nair Xavier Correia qd.1 lt.19
BAIRRO: Jardim Alexandrina CEP: 75060130 - ANÁPOLIS/GO
CNPJ: 30.851.930/0001-10
PROCESSO: 25351.317579/2019-14 AUTORIZ/MS: 1.18911.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: CIRÚRGICA SERRA MAR LTDA
ENDEREÇO: AV DEPUTADO HUMBERTO MENDES, 246A
BAIRRO: JARAGUA CEP: 57022060 - MACEIÓ/AL
CNPJ: 31.908.034/0001-02
PROCESSO: 25351.324065/2019-15 AUTORIZ/MS: 1.18959.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: IMP EQUIPAMENTOS MEDICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA ENGENHEIRO UBATUBA DE FARIA, Nº 83
BAIRRO: SARANDI CEP: 91130070 - PORTO ALEGRE/RS
CNPJ: 10.625.395/0001-71
PROCESSO: 25351.340418/2019-16 AUTORIZ/MS: 1.18968.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: total synergy comércio de produtos para saúde ltda.
ENDEREÇO: AV. PAPA JOÃO XXII, Nº 4.234 - SALA 2
BAIRRO: LOTEAMENTO INDUSTRIAL CORAL CEP: 09370800 - MAUÁ/SP
CNPJ: 04.561.173/0001-30
PROCESSO: 25351.336520/2019-17 AUTORIZ/MS: 1.18964.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: A & S COMERCIO DE PRODUTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: TV JOSE ROCHA 14E
BAIRRO: PAU DA LIMA CEP: 41235090 - SALVADOR/BA
CNPJ: 27.937.238/0001-02
PROCESSO: 25351.322452/2019-17 AUTORIZ/MS: 1.18933.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: NEOBRAX LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA MARIO DE OLIVEIRA, 700
BAIRRO: Distrito industrial II CEP: 14780160 - BARRETOS/SP
CNPJ: 04.653.539/0001-09
PROCESSO: 25351.020943/2019-18 AUTORIZ/MS: 1.18937.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EXTRAIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
PURIFICAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
SINTETIZAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
TRANSFORMAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

EMPRESA: EALE LOGISTICA E TRANSPORTE DE CARGAS LTDA
ENDEREÇO: RUA DR. THIRSO MARTINS, 44 CONJ 22
BAIRRO: VILA MARIANA CEP: 04120050 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 12.066.349/0001-05
PROCESSO: 25351.325724/2019-22 AUTORIZ/MS: 1.18942.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: LIFE STAR EIRELI
ENDEREÇO: AV LIBERDADE 2461 LOJA 101 E 102
BAIRRO: SANTA ISABEL CEP: 94480500 - VIAMÃO/RS
CNPJ: 13.969.248/0001-07
PROCESSO: 25351.181706/2019-22 AUTORIZ/MS: 1.18939.2
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: RD EXPRESSO TRANSPORTES - EIRELI
ENDEREÇO: RODOVIA WASHINGTON LUIZ NÚMERO 2070 BLOCO C BOX 01 E 02
BAIRRO: PARQUE BOA VISTA II CEP: 25055009 - DUQUE DE CAXIAS/RJ
CNPJ: 14.977.687/0001-24
PROCESSO: 25351.325499/2019-24 AUTORIZ/MS: 1.18972.5
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: RIO NOVO ENCOMENDAS E CARGAS LTDA
ENDEREÇO: RUA BOROROS N 267, QD 61, LOTES 11 E 12
BAIRRO: SETOR SUL II CEP: 78600000 - BARRA DO GARÇAS/MT
CNPJ: 31.358.879/0001-71
PROCESSO: 25351.320236/2019-29 AUTORIZ/MS: 1.18924.0
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: ODONTEX MATERIAIS ODONTOLOGICOS LTDA
ENDEREÇO: TV. JOSÉ GAMA DE CASTRO N.º 48
BAIRRO: CENTRO CEP: 29700150 - COLATINA/ES
CNPJ: 32.470.627/0001-00
PROCESSO: 25351.297264/2019-35 AUTORIZ/MS: 1.18844.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: GALENO IMPORTADORA E EXPORTADORA DE PRODUTOS PARA SAÚDE E MEDICAMENTOS EIRELI-ME
ENDEREÇO: RUA PADRE JOSE SANDRUP Nº 821, GALPAO, QUADRA 38 LOTE 629
BAIRRO: VILA JULIETA CEP: 27521112 - RESENDE/RJ
CNPJ: 14.618.725/0001-52
PROCESSO: 25351.814380/2018-41 AUTORIZ/MS: 1.18938.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
IMPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: ICHIBAN LOG LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA DEPULTADO ULTIMO DE CARVALHO 296
BAIRRO: PLANALTO CEP: 31730600 - BELO HORIZONTE/MG
CNPJ: 21.614.388/0001-90
PROCESSO: 25351.327220/2019-47 AUTORIZ/MS: 1.18969.6
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA
ENDEREÇO: AV ROMULO MAIORANA 1792A
BAIRRO: MARCO CEP: 66093005 - BELÉM/PA
CNPJ: 32.137.731/0001-70
PROCESSO: 25351.267073/2019-49 AUTORIZ/MS: 1.18930.0
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: CLAUDIA S. DA SILVA EIRELI
ENDEREÇO: RUA DA PAZ, 385 anexo a clinica CEDO
BAIRRO: JARDIM PLANALTO CEP: 68193000 - NOVO PROGRESSO/PA
CNPJ: 17.961.672/0001-66
PROCESSO: 25351.150236/2019-55 AUTORIZ/MS: 1.18889.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: RIO MED MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES EIRELI
ENDEREÇO: ESTRADA DOS MENEZES 850 SALA 718
BAIRRO: COLUBANDE CEP: 24451230 - SÃO GONÇALO/RJ
CNPJ: 28.717.044/0001-56
PROCESSO: 25351.830395/2018-56 AUTORIZ/MS: 1.18940.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: P H R DOS SANTOS TRANSPORTES
ENDEREÇO: AV. MARAVILHA 400 - B
BAIRRO: SÃO FRANCISCO CEP: 65800000 - BALSAS/MA
CNPJ: 17.258.709/0001-94
PROCESSO: 25351.319448/2019-63 AUTORIZ/MS: 1.18913.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: ISMAEL GAZINEU
ENDEREÇO: RUA DOUTOR TIMOTEO, 233
BAIRRO: MOINHOS DE VENTO CEP: 90570041 - PORTO ALEGRE/RS
CNPJ: 11.735.241/0001-03
PROCESSO: 25351.322476/2019-68 AUTORIZ/MS: 1.18934.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: FB PHARMA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: RUA PORTO ALEGRE 1022
BAIRRO: ALVORADA CEP: 85601480 - FRANCISCO BELTRÃO/PR
CNPJ: 28.808.760/0001-49
PROCESSO: 25351.335928/2019-71 AUTORIZ/MS: 1.18953.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: BRN SILVA TRANSPORTES LTDA
ENDEREÇO: AV I QUADRA 101 LOTE 02 SALA 14
BAIRRO: JARDIM AURENY III CEP: 77062020 - PALMAS/TO
CNPJ: 23.084.143/0001-24
PROCESSO: 25351.322499/2019-72 AUTORIZ/MS: 1.18936.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: MULTIMED DENTAL EIRELI
ENDEREÇO: RUA VICENTE FERNANDES, Nº 09
BAIRRO: CENTRO CEP: 59900000 - PAU DOS FERROS/RN
CNPJ: 29.894.043/0001-40
PROCESSO: 25351.014712/2019-75 AUTORIZ/MS: 1.18486.7
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: ZYNSTEIN PRODUTOS FARMACÊUTICOS DO BRASIL LTDA.
ENDEREÇO: ESTRADA DA LAGOINHA, 501 - BLOCO 3
BAIRRO: LAGOA CEP: 06730000 - VARGEM GRANDE PAULISTA/SP
CNPJ: 31.327.287/0001-92
PROCESSO: 25351.335815/2019-76 AUTORIZ/MS: 1.18977.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: SJT LOCAÇÕES E LOGISTICA EIRELI
ENDEREÇO: AV 3 NUMERO 08- A condomínio parque norte
BAIRRO: MORRO ALTO CEP: 33200000 - VESPASIANO/MG
CNPJ: 27.928.496/0001-14
PROCESSO: 25351.320267/2019-80 AUTORIZ/MS: 1.18928.4
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: NOXTER DO BRASIL LTDA
ENDEREÇO: Rua Francisco Fett, 433
BAIRRO: Vila Paulo Silas CEP: 03264000 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 30.408.297/0001-90
PROCESSO: 25351.330653/2019-80 AUTORIZ/MS: 1.18944.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: MIX COMERCIO E SERVICOS LTDA
ENDEREÇO: AV CORONEL COLARES MOREIRA N 25 - LOJA 02
BAIRRO: JARDIM RENASCENCA CEP: 65075441 - SÃO LUÍS/MA
CNPJ: 05.061.273/0001-60
PROCESSO: 25351.310096/2019-81 AUTORIZ/MS: 1.18943.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: FLIGHTCARGO TRANSPORTES E CARGAS LTDA
ENDEREÇO: RUA DO CORREIO, 75 SALA 02
BAIRRO: GOPOÚVA CEP: 07050020 - GUARULHOS/SP
CNPJ: 11.024.047/0001-01
PROCESSO: 25351.330741/2019-81 AUTORIZ/MS: 1.18946.6
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: Transportadora D&F Ltda
ENDEREÇO: Rodovia BR 470, 380 - Km 70 - Sala 7
BAIRRO: CEP: - INDAIAL/SC
CNPJ: 08.179.414/0001-31
PROCESSO: 25351.257003/2019-82 AUTORIZ/MS: 1.18904.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: CORRELATOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: ULTRAFARMA SAUDE EIRELI
ENDEREÇO: AVENIDA JABAQUARA, 1546
BAIRRO: MIRANDOPOLIS CEP: 04046300 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 02.543.945/0001-85
PROCESSO: 25351.287087/2019-89 AUTORIZ/MS: 1.18931.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: Cavalli Comércio de Produtos Médicos e Hospitalares EIRELI
ENDEREÇO: : R. Maria Olimpio Jardim, nº 370A
BAIRRO: JD. Izabel CEP: 87309185 - CAMPO MOURÃO/PR
CNPJ: 32.743.242/0001-61
PROCESSO: 25351.309153/2019-89 AUTORIZ/MS: 1.18855.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: PRIME COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA ME
ENDEREÇO: RUA 11108 QUADRA 207 LOTE 23, nº 655
BAIRRO: SETOR PEDRO LUDOVICO CEP: 74830270 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 22.577.298/0001-30
PROCESSO: 25351.306351/2019-91 AUTORIZ/MS: 1.18853.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: A. P. TORTELLI COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA - EPP
ENDEREÇO: RUA GENERAL POTIGUARA, Nº 1428, LOTE 18, BARRACÃO 19
BAIRRO: NOVO MUNDO CEP: 81050500 - CURITIBA/PR
CNPJ: 78.451.614/0001-87
PROCESSO: 25351.325739/2019-91 AUTORIZ/MS: 1.18956.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: MH AREAS GARCIA DA SILVA MEDICAMENTOS ME
ENDEREÇO: AVENIDA SÃO PAULO LOTE 4 QUADRA 41
BAIRRO: VILAR DOS TELES CEP: 25560031 - SÃO JOÃO DE MERITI/RJ
CNPJ: 32.125.201/0001-01
PROCESSO: 25351.133405/2019-92 AUTORIZ/MS: 1.18950.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: Progresso Logística e Transporte Ltda.
ENDEREÇO: Rua Oitenta, N° 100 QD. B LT. 01 área 8
BAIRRO: Curado CEP: 54270165 - JABOATÃO DOS GUARARAPES/PE
CNPJ: 10.580.938/0001-81
PROCESSO: 25351.339534/2019-92 AUTORIZ/MS: 1.18955.7
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: RM DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS EIRELI
ENDEREÇO: AVN. Deputado Luiz Fernando Linhares, S/Nº - Galpãp C Parque de Exposição
BAIRRO: Centro CEP: 28460000 - MIRACEMA/RJ
CNPJ: 31.342.367/0001-17
PROCESSO: 25351.249504/2019-95 AUTORIZ/MS: 1.18886.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: P.J.R Coutinho Comercio de Medicamentos
ENDEREÇO: Estrada dos Menezes 850 sala 1001
BAIRRO: mutondo CEP: 24451230 - SÃO GONÇALO/RJ
CNPJ: 24.101.514/0001-00
PROCESSO: 25351.073850/2019-96 AUTORIZ/MS: 1.18890.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: DENTAL GARCIA LOPEZ PRODUTOS ODONTOLÓGICOS LTDA.
ENDEREÇO: RUA JOSÉ LUCAS, Nº 41
BAIRRO: CENTRO CEP: 12940700 - ATIBAIA/SP
CNPJ: 30.397.421/0001-69
PROCESSO: 25351.330956/2019-01 AUTORIZ/MS: 5XW1W7379H51 (8.18306.2)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
IMPORTAR: CORRELATOS

EMPRESA: J MARCAL SERVICOS DE PROTESE ODONTOLOGICA
ENDEREÇO: AV. MARECHAL RONDON, 870 - SALA S 01
BAIRRO: CENTRO CEP: 76900082 - JI-PARANÁ/RO
CNPJ: 84.750.918/0001-48
PROCESSO: 25351.312212/2019-04 AUTORIZ/MS: 41Y4L5L941H9 (8.18272.4)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS

EMPRESA: FABIO AUGUSTO GIUNTI RIBEIRO
ENDEREÇO: Rua Jose Alvim 42, sala 1 Piso superior
BAIRRO: Centro CEP: 12940750 - ATIBAIA/SP
CNPJ: 30.862.558/0001-47

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social
A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR LTDA

CNPJ
32.137.731/0001-70

Nome Fantasia
A J DISTRIBUIDORA HOSPITALAR

Endereço na Internet

SAC

Endereço Completo
AV ROMULO MAIORANA 1792A - MARCO CEP: 66.093-005

Cidade/UF
BELÉM/PA

Responsável Técnico
AMANDA THAMIRES CARDOSO MONTEIRO

Responsável Legal
RAIMUNDO NONATO MONTEIRO MARQUES
FABIO CASTRO BARBOSA

Dados do Cadastro

Cadastro Nº
1.18930-0

Data do Cadastro
01/07/2019

Situação
Ativa

Nº do Processo
25351.267073/2019-49

Cadastro
1 - Medicamento

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

AO
GOVERNO DE RONDONIA
SUPERINTENCIA ESTADUAL DE LICITAÇÕES - SUPEL/RO
EQUIPE DE LICITAÇÃO - DELTA
Pregão Eletronico Nº 633/2022/DELTA/SUPEL/RO
DATA DE ABERTURA: 19 de novembro de 2022 - HORÁRIO: às 09h30min. (HORÁRIO DE BRASÍLIA – DF)

A empresa **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR-LTDA, inscrita no CNPJ nº 32.137.731/0001-70, Insc. Estadual nº 15.625.174-4, situada na AV. ROMULO MAIORANA 1792-A, CEP: 66093-005, MARCO - BELEM/PA**, vem apresentar a proposta de preços para o **Pregão Eletronico Nº 633/2022/DELTA/SUPEL/RO;**

OBJETO: Registro de preço para futura e eventual contratação de material de consumo (MEDICAMENTOS DO GRUPO 1B), através de pregão eletrônico, visando atender as necessidades da Farmácia Especializada/CEAF (Componente Especializado de Assistência Farmacêutica), conforme elencado, preconizado e estabelecido na Portaria GM/MS nº 1.554 de 30 de julho de 2013, e suas atualizações

PROPOSTA DE PREÇOS								
ITEM	DESCRIÇÃO	UND	QUANT.	MARCA/FABRICANTE	REGISTRO ANVISA / PROCEDENCIA	VALIDADE	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL
3	ATORVASTATINA 10MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 30 COMPRIMIDOS.	COMP	5.640	GENERICO/ E M S	1023511190020 / NACIONAL	24 MESES	R$ 0,23	R$ 1.297,20
V.Unit	VINTE E TRÊS CENTAVOS							
V.Total	UM MIL, DUZENTOS E NOVENTA E SETE REAIS E VINTE CENTAVOS							
5	ATORVASTATINA 40MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 30 COMPRIMIDOS.	COMP	36.060	GENERICO / E M S	1023511190144 / NACIONAL	24 MESES	R$ 0,55	R$ 19.833,00
V.Unit	CINQUENTA E CINCO CENTAVOS							
V.Total	DEZENOVE MIL, OITOCENTOS E TRINTA E TRÊS REAIS							
14	CICLOSPORINA 100MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 50.	CAPSULA	25.390	GENERICO / GERMED	1058302340014 / NACIONAL	24 MESES	R$ 4,01	R$ 101.813,90
V.Unit	QUATRO REAIS E UM CENTAVO							
V.Total	CENTO E UM MIL, OITOCENTOS E TREZE REAIS E NOVENTA CENTAVOS							
16	CICLOSPORINA 25MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 50.	CAPSULA	20.610	GENERICO / GERMED	1058302340030 / NACIONAL	24 MESES	R$ 1,09	R$ 22.464,90
V.Unit	UM REAL E NOVE CENTAVOS							
V.Total	VINTE E DOIS MIL, QUATROCENTOS E SESSENTA E QUATRO REAIS E NOVENTA CENTAVOS							
17	CICLOSPORINA 50MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 50.	CAPSULA	39.780	GENERICO / GERMED	1058302340022 / NACIONAL	24 MESES	R$ 2,21	R$ 87.913,80
V.Unit	DOIS REAIS E VINTE E UM CENTAVOS							
V.Total	OITENTA E SETE MIL, NOVECENTOS E TREZE REAIS E OITENTA CENTAVOS							
41	ISOTRETINOINA 20MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 30.	CAPSULA	93.150	GENERICO / GERMED	1023511200093 / NACIONAL	24 MESES	R$ 1,25	R$ 116.437,50
V.Unit	UM REAL E VINTE E CINCO CENTAVOS							
V.Total	CENTO E DEZESSEIS MIL, QUATROCENTOS E TRINTA E SETE REAIS E CINQUENTA CENTAVOS							
47	MESALAZINA 400MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 30.	COMP	585.960	CHRON-ASA 5/EMS	1356900220058 / NACIONAL	24 MESES	R$ 0,74	R$ 433.610,40
V.Unit	SETENTA E QUATRO CENTAVOS							
V.Total	QUATROCENTOS E TRINTA E TRÊS MIL, SEISCENTOS E DEZ REAIS E QUARENTA CENTAVOS							
48	MESALAZINA 500MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 50.	COMP	14.520	CHRON-ASA 5 /EMS	1356900220120 / NACIONAL	24 MESES	R$ 2,47	R$ 35.864,40
V.Unit	DOIS REAIS E QUARENTA E SETE CENTAVOS							
V.Total	TRINTA E CINCO MIL, OITOCENTOS E SESSENTA E QUATRO REAIS E QUARENTA CENTAVOS							
50	MESALAZINA 800MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 20.	COMP	49.470	CHRON-ASA 5 /EMS	1356900220090 / NACIONAL	24 MESES	R$ 1,39	R$ 68.763,30
V.Unit	UM REAL E TRINTA E NOVE CENTAVOS							
V.Total	SESSENTA E OITO MIL, SETECENTOS E SESSENTA E TRÊS REAIS E TRINTA CENTAVOS							
52	MICOFENOLATO DE MOFETILA 500MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 50.	COMP	138.540	GENERICO/ E M S	1023508650059 / NACIONAL	24 MESES	R$ 1,94	R$ 268.767,60

A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170
Assinado de forma digital por A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170
Dados: 2022.12.19 14:09:22 -03'00'

V.Unit	UM REAL E NOVENTA E QUATRO CENTAVOS							
V.Total	DUZENTOS E SESSENTA E OITO MIL, SETECENTOS E SESSENTA E SETE REAIS E SESSENTA CENTAVOS							
64	TACROLIMO 1MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 100.	CAPSULA	6.570	TACROLIL/ E M S	1023510300116 / NACIONAL	24 MESES	R$ 4,14	R$ 27.199,80
V.Unit	QUATRO REAIS E QUATORZE CENTAVOS							
V.Total	VINTE E SETE MIL, CENTO E NOVENTA E NOVE REAIS E OITENTA CENTAVOS							
69	TOPIRAMATO 100MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 60 COMPRIMIDOS.	COMP	98.760	GENERICO / E M S	1023507530394 / NACIONAL	24 MESES	R$ 0,33	R$ 32.590,80
V.Unit	TRINTA E TRÊS CENTAVOS							
V.Total	TRINTA E DOIS MIL, QUINHENTOS E NOVENTA REAIS E OITENTA CENTAVOS							
71	TOPIRAMATO 50MG, EMBALAGEM: BLISTER DE ALUMINIO, CX COM 60 COMPRIMIDOS.	COMP	78.180	GENERICO / E M S	1023507530246 / NACIONAL	24 MESES	R$ 0,22	R$ 17.199,60
V.Unit	VINTE E DOIS CENTAVOS							
V.Total	DEZESSETE MIL, CENTO E NOVENTA E NOVE REAIS E SESSENTA CENTAVOS							
VALOR TOTAL DA PROPOSTA							R$	1.233.756,20
UM MILHÃO, DUZENTOS E TRINTA E TRÊS MIL, SETECENTOS E CINQUENTA E SEIS REAIS E VINTE CENTAVOS								

VALIDADE DA PROPOSTA: 90 (noventa) dias.

VALIDADE DOS MEDICAMENTOS: VALIDADE: Equivalente e/ou não inferior a 80% (oitenta por cento) de sua validade, contados da data de entrega dos mesmos. A validade dos produtos não poderá ser inferior a 12 (doze) meses, a contar da data de entrega dos itens/produtos.

GARANTIA : Mínima de 12 (doze) meses a contar da data de entrega no órgão licitante;

PRAZO DE ENTREGA : Máximo de 30 (trinta) dias corridos.

LOCAL DE ENTREGA: Coordenadoria de Gestão e Assistência Farmacêutica - CGAF (Farmácia/CEAF), sito a Rua Aparício de Moraes nº. 4338 Setor Industrial – Fone: 69 3216-8569 - Email: dgaf.ceaf@gmail.com - CEP: 78.803-768 – Porto Velho/RO.

PAGAMENTO: 30 (trinta) dias

· Declaramos arcar com todas as despesas, diretas ou indiretas, decorrentes do cumprimento das obrigações assumidas, quais sejam: despesas com tributos (federais, estaduais e municipais), encargos trabalhistas, previdenciários, fiscais, comerciais, taxas, fretes, seguros, deslocamento de pessoal, prestação de garantia e quaisquer outras que incidam ou venham a incidir na execução do contrato.

. Declaramos que nos preços estão inclusos todos os custos, tributos e despesas necessárias ao cumprimento integral do objeto, não sendo considerados pleitos de acréscimos a esse ou a qualquer título posteriormente, observadas ainda as isenções previstas na legislação.

. Declaramos que cumpriremos todos os prazos estabelecidos no Edital de seus anexos.

. Declaramos desde já, que efetuaremos a entrega do objeto em perfeitas condições, conforme especificações, prazo e local constantes neste Termo de Referência, no Edital e seus anexos, acompanhado da respectiva nota fiscal, na qual constarão as indicações referentes a: marca, fabricante, modelo, procedência e prazo de garantia ou validade.

. Desde já, que efetuaremos a entrega do objeto em perfeitas condições, conforme especificações, prazo e local constantes neste Termo de Referência, no Edital e seus anexos, acompanhado da respectiva nota fiscal, na qual constarão as indicações referentes a: marca, fabricante, modelo, procedência e prazo de garantia ou validade.

. Declaramos aceitação total e irrestrita às condições do presente Edital.

. Declaramos que cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa proposta está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório.

. Que em todo medicamento entregue constará a inscrição PROIBIDA A VENDA PELO COMÉRCIO.

DADOS DA EMPRESA	DADOS DO REPRESENTANTE LEGAL
RAZÃO SOCIAL: A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS HOSPITALAR - LTDA.	**NOME: FABIO CASTRO BARBOSA**
NOME FANTASIA: A J DISTRIBUIDORA HOSPITALAR.	**EST. CIVIL:** Solteiro.
CNPJ: 32.137.731/0001-70 -	**CARGO/FUNÇÃO:** Sócio/Administrador
I.E: 15.625.174-4 - **I.M:** 310031-8	**CPF/MF:** 844.060.542-00
ENDEREÇO: AV. Romulo Maiorana Nº 1792 - A - CEP: 66.093-005 - Marco - Belém / PA.	**RG:** 4762847 PC/PA - Expedição: 25/04/2001
CONTATO : (91) 3353-8889 / (91) 98356-3301/(91) 99295-3290	**ENDEREÇO:** Pass. Santo Antonio, nº 08, CEP: 66.615-142, Marambaia-Belém/PA.
E-MAIL: ajhospitalar@gmail.com	**NATURALIDADE:** Paraense
BANCO: Caixa Economica Federal - AG: 0883 - OP: 003 - C/C: 25093.	**NACIONALIDADE:** Brasileiro

Belém (PA), 19 de dezembro de 2022.

FABIO CASTRO BARBOSA:84406054200 Assinado de forma digital por FABIO CASTRO BARBOSA:84406054200 Dados: 2022.12.19 14:08:52 -03'00'

Fabio Castro Barbosa
Sócio-Administrador/Representante Legal
RG nº 4762847/SSP/PA CPF: 844.060.542-00

A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170 Assinado de forma digital por A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170 Dados: 2022.12.19 14:09:06 -03'00'

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ATORVASTATINA CÁLCICA

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS S/A	**CNPJ**	57.507.378/0003-65	**Autorização**	1.00.235-1
Processo	25351.546423/2015-15	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	18/01/2016
Nome Comercial	ATORVASTATINA CÁLCICA	**Registro**	102351119	**Vencimento do registro**	01/2026
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA			**Medicamento de referência**	CITALOR
Classe Terapêutica	ANTILIPEMICOS			**ATC**	ANTILIPEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 20 ATIVA	1023511190012	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 ATIVA	1023511190020	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária • **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem a granel • **Fabricante:** CPM CONCESSIONARIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A **CNPJ:** - 18.676.762/0001-78 **Endereço:** AMÉRICO BRASILIENSE - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 40 ATIVA	1023511190039	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 60 ATIVA	1023511190047	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 90 ATIVA	1023511190055	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 100 ATIVA	1023511190063	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 20 ATIVA	1023511190071	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 ATIVA	1023511190081	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária • **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem a granel • **Fabricante:** CPM CONCESSIONARIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A **CNPJ:** - 18.676.762/0001-78 **Endereço:** AMÉRICO BRASILIENSE - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 10 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 40 ATIVA	1023511190098	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 60 ATIVA	1023511190101	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 90 ATIVA	1023511190111	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 100 ATIVA	1023511190128	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 20 ATIVA	1023511190136	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 ATIVA	1023511190144	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CPM CONCESSIONARIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A **CNPJ:** - 18.676.762/0001-78 **Endereço:** AMÉRICO BRASILIENSE - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 40 ATIVA	1023511190152	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 60 ATIVA	1023511190160	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 90 ATIVA	1023511190179	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 100 ATIVA	1023511190187	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 20 ATIVA	1023511190195	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 ATIVA	1023511190209	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CPM CONCESSIONARIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A **CNPJ:** - 18.676.762/0001-78 **Endereço:** AMÉRICO BRASILIENSE - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 40 ATIVA	1023511190217	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 60 ATIVA	1023511190225	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
23	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 90 ATIVA	1023511190233	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 100 ATIVA	1023511190241	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 300 ATIVA	1023511190251	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 450 ATIVA	1023511190268	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
27	10 MG COM REV CT BL AL / AL X 500 ATIVA	1023511190276	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
28	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 300 ATIVA	1023511190284	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
29	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 450 ATIVA	1023511190292	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
30	20 MG COM REV CT BL AL / AL X 500 ATIVA	1023511190306	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
31	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 300 ATIVA	1023511190314	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
32	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 450 ATIVA	1023511190322	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
33	40 MG COM REV CT BL AL / AL X 500 ATIVA	1023511190330	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
34	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 300 ATIVA	1023511190349	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

35	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 450 ATIVA	1023511190357	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
36	80 MG COM REV CT BL AL / AL X 500 ATIVA	1023511190365	COMPRIMIDO REVESTIDO	18/01/2016	24 meses

atorvastatina cálcica

EMS S/A

Comprimido revestido

10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
atorvastatina cálcica
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60, 90*, 100**, 300*, 450* ou 500* unidades.
*Embalagem hospitalar
**Embalagem fracionável

USO ORAL
10 mg e 20 mg - USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE
40 mg e 80 mg – USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....10 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
Cada comprimido revestido de 20 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....20 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
Cada comprimido revestido de 40 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....40 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
Cada comprimido revestido de 80 mg contém:
atorvastatina (na forma de atorvastatina cálcica).....80 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*celulose microcristalina, lactose monoidratada, crospovidona, dióxido de silício, butil-hidroxitolueno, estearilfumarato de sódio, hipromelose, macrogol, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja e goma xantana.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A atorvastatina cálcica comprimidos revestidos é indicada como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) e triglicérides (TG), para aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (hipercolesterolemia heterozigótica familiar e não familiar), hiperlipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb), níveis elevados de triglicérides séricos (Fredrickson tipo IV) e para pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III) que não respondem de forma adequada à dieta. A atorvastatina cálcica também é indicada para a redução do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas forem inadequadas. Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, atorvastatina cálcica está indicada na síndrome coronária aguda (angina instável e infarto do miocárdio não transmural – sem onda Q) para a prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca e re-hospitalização de pacientes com angina do peito.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular (DCV) e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana (DAC) como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-C ou história familiar de doença coronariana precoce, atorvastatina cálcica está indicada para redução do risco de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização e angina do peito. Em pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente, atorvastatina cálcica é indicada para redução do risco de: infarto do miocárdio não fatal; acidente vascular cerebral fatal e não fatal; procedimentos de revascularização; hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC); angina.
Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos): atorvastatina cálcica também é indicada como um adjuvante à dieta de redução dos níveis de CT, LDL-C e Apo B em meninas pós-menarca e meninos, entre 10 e 17 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica se, após a realização de um teste adequado de terapia

dietética, os níveis de LDL-C continuarem ≥ 190 mg/dL ou ≥ 160 mg/dL e houver um histórico familiar positivo para doença cardiovascular (DCV) prematura, ou presença de 2 ou mais fatores de risco cardiovascular no paciente pediátrico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aterosclerose: no estudo de Reversão da Aterosclerose com Terapia Hipolipemiante Intensiva (REVERSAL), o efeito da atorvastatina 80 mg e da pravastatina 40 mg na aterosclerose coronária foi avaliado pelo ultrassom intravascular (USIV), durante a angiografia, em pacientes com doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, o USIV foi realizado em 502 pacientes no período basal e após 18 meses. No grupo tratado com a atorvastatina (n=253), a mudança média percentual observada no volume total do ateroma (critério principal do estudo), quando comparado ao período basal, foi -0,4% (p=0,98) no grupo da atorvastatina e, +2,7% (p=0,001) no grupo da pravastatina (n = 249). Quando comparados aos da pravastatina, os efeitos da atorvastatina foram estatisticamente significantes (p=0,02).
No grupo da atorvastatina, o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p < 0,0001). A atorvastatina também reduziu significativamente a média do CT em 34,1% (pravastatina: -18,4%, p < 0,0001), os níveis médios de TG em 20% (pravastatina: -6,8%, p < 0,0009) e a média de apolipoproteína B em 39,1% (pravastatina: -22,0%, p < 0,0001). A atorvastatina aumentou o HDL-C em 2,9% (pravastatina: +5,6%, p = NS). Houve uma redução média de 36,4% na proteína reativa C (CRP) no grupo da atorvastatina, comparado com uma redução de 5,2% no grupo da pravastatina (p < 0,0001). O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foi comparável.

AVC recorrente: no estudo de Prevenção do AVC pela Redução Agressiva nos Níveis de Colesterol (SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), os efeitos da atorvastatina 80 mg diários ou placebo sobre o AVC foram avaliados em 4731 pacientes que apresentavam AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) dentro do período de 6 meses e sem histórico de doença arterial coronária (DAC). Os pacientes eram 60% homens, de 21 a 92 anos de idade (idade média de 63 anos) e tinham um baseline médio de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). O LDL-C médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina e 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.
A atorvastatina 80 mg reduziu o risco de endpoint primário de AVC fatal e não fatal em 15% [hazard ratio (HR)] 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; p=0,05 ou 0,84; IC 95%; 0,71-0,99; p=0,03 após ajuste para fatores basais) comparado com o placebo. A atorvastatina 80 mg reduziu significativamente o risco de eventos coronarianos principais (HR 0,67; IC 95%, 0,51-0,89; p=0,006), qualquer evento de DAC (HR 0,60; IC 95%, 0,48-0,74; p < 0,001), e procedimentos de revascularização (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74; p < 0,001).
Em uma análise post-hoc, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de AVC isquêmico (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, p=0,01) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, p=0,02) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina vs. 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina 80 mg foi demonstrada em todos os grupos de pacientes exceto nos pacientes que entraram no estudo com AVC hemorrágico e apresentaram AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.
Em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina vs. 311 de placebo) e poucos eventos de DAC (123 de atorvastatina vs. 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina vs. 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos sérios foi similar entre os grupos de tratamento.

Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Pacientes Pediátricos: em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, seguido de uma fase aberta, com 187 meninas pós-menarca e meninos, com idades variando entre 10 e 17 anos (média de idade de 14,1 anos), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave, foram randomizados para atorvastatina (n=140) ou placebo (n=47) por 26 semanas e em seguida todos receberam atorvastatina durante 26 semanas. Os critérios para inclusão no estudo foram: um valor basal de LDL-C ≥ 190 mg/dL ou; um valor basal de LDL-C ≥ 160 mg/dL e histórico familiar positivo de hipercolesterolemia familiar ou doença cardiovascular prematura documentada em parentes de primeiro ou segundo grau. O valor basal médio de LDL-C foi de 218,6 mg/dL (variando entre 138,5 e 385,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina comparado a 230,0 mg/dL

(variando entre 160,0 e 324,5 mg/dL) no grupo do placebo. A dosagem de atorvastatina (uma vez ao dia) foi de 10 mg para as primeiras 4 semanas e aumentada para 20 mg se o nível de LDL-C fosse > 130 mg/dL. O número de pacientes tratados com atorvastatina que necessitaram de aumento de dose para 20 mg após 4 semanas durante a fase duplo-cega foi de 78 (55,7%). A atorvastatina diminuiu significantemente os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, triglicérides e apo B durante as 26 semanas da fase duplo-cega (vide Tabela 1).

Tabela 1 – Efeitos da redução de lipídeos da atorvastatina em meninos e meninas adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave
(Mudança percentual média desde o valor basal ao endpoint na população com intenção de tratamento)

Dosagem	N	CT	LDL-C	HDL-C	Triglicérides	Apo B
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
atorvastatina	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

CT = colesterol total, LDL-C = lipoproteína de baixa densidade, HDL-C = lipoproteína de alta densidade, TG = triglicérides.

O valor médio de LDL-C alcançado foi de 130,7 mg/dL (variando entre 70,0 e 242,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina em comparação a 228,5 mg/dL (variando entre 152,0 e 385,0 mg/dL) no grupo placebo durante as 26 semanas da fase duplo-cega.
Nesse estudo controlado limitado não foi observado qualquer efeito no crescimento ou maturação sexual em meninos ou alteração na duração do ciclo menstrual em meninas. A atorvastatina não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-púberes ou pacientes menores de 10 anos de idade. A segurança e eficácia das doses superiores a 20 mg não foram avaliadas em estudos controlados realizados com crianças. A eficácia de longo prazo da terapia com atorvastatina durante a infância para a redução da morbidade e mortalidade na idade adulta não foi estabelecida.

Hipercolesterolemia (familiar heterozigótica e não familiar) e Dislipidemia Mista (Fredrickson tipos IIa e IIb): A dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina cálcica é de 10 mg ou 20 mg uma vez ao dia. Pacientes que precisam de uma grande redução no LDL-C (mais do que 45%) podem ser iniciados com 40 mg uma vez ao dia. A taxa de dosagem dos comprimidos de atorvastatina de cálcio é de 10 mg a 80 mg uma vez ao dia. Os comprimidos de atorvastatina cálcica podem ser administrados como dose única a qualquer momento do dia, com ou sem alimento. A dose inicial de atorvastatina cálcica deve ser individualizada de acordo com as características do paciente assim como o objetivo da terapia e resposta (vide guias NCEP vigentes). Após iniciação e/ou na titulação dos comprimidos de atorvastatina de cálcio, os níveis de lipídeo devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas e a dosagem ajustada de acordo com a necessidade do paciente.
A atorvastatina reduz o CT, LDL-C, VLDL-C, apo B, triglicérides e aumenta o HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é observada dentro de duas semanas, e a resposta máxima ocorre normalmente em quatro semanas, mantendo-se durante a terapia.
Os estudos em pacientes pediátricos foram limitados a pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.
Em dois estudos multicêntricos, placebo-controlados, dose-resposta, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina foi administrada uma vez ao dia por 6 semanas, reduzindo significativamente o CT, LDL-C, apo B e triglicérides. A partir de 2 estudos dose-resposta em pacientes com hipercolesterolemia primária foram obtidos os seguintes resultados para placebo (n=21), atorvastatina 10 mg (n=22), 20 mg (n=20), 40 mg (n=21) e 80 mg (n=23) respectivamente: CT = 4%, -29%, -33%, -37%, -45%. LDL-C = 4%, -39%, -43%, -50%, -60%. Apo B = 3%, -32%, -35%, -42%, -50%. Triglicérides = 10%, -19%, -26%, -29%, -37%. HDL-C = -3%, 6%, 9%, 6%, 5%. Não HDL-C/HDL-C = 7%, -34%, -41%, -45%, -53%.
Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, agrupados a partir de 24 estudos clínicos controlados, as mudanças percentuais médias (25º e 75º percentil) do valor basal de HDL-C para atorvastatina 10, 20, 40 e 80 mg foram 6,4 (variando entre -1,4 e 14,0); 8,7 (variando entre 0 e 17); 7,8 (variando entre 0 e 16) e 5,1 (variando entre -2,7 e 15), respectivamente. Adicionalmente, as análises dos dados demonstraram um decréscimo consistente e significativo no CT, LDL-C, triglicérides, razão CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C.

Hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV): a resposta à utilização de atorvastatina em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está na Tabela 2. Para os pacientes

tratados com atorvastatina, o valor basal médio (mín; máx) de triglicérides foi de 565 (variando entre 267 e 1502).

Tabela 2 – Pacientes com níveis elevados de triglicérides; alterações percentuais médias (mín., máx.) a partir do valor basal

	Placebo (N=12)	**atorvastatina 10 mg (N=37)**	**atorvastatina 20 mg (N=13)**	**atorvastatina 80 mg (N=14)**
Triglicérides	-12,4 (-36,6; 82,7)	-41,0 (-76,2; 49,4)	-38,7 (-62,7; 29,5)	-51,8 (-82,8; 41,3)
CT	-2,3 (-15,5; 24,4)	-28,2 (-44,9; -6,8)	-34,9 (-49,6; -15,2)	-44,4 (-63,5; -3,8)
LDL-C	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)
HDL-C	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,8; 37,2)
VLDL-C	-1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-85,8; 57,3)	-44,6 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
Não HDL-C	-2,8 (-17,6; 30,0)	-33,0 (-52,1; -13,3)	-42,7 (-53,7; -17,4)	-51,5 (-72,9; -4,3)

Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III): resultados de um estudo cruzado, aberto em 16 pacientes (genótipos 14 apo E2/E2 e 2 apo E3/E2) com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III).

Tabela 3 - Estudo aberto, cruzado, em 16 pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)

		Alteração Média em % (mín., máx.)	
	Média (mín., máx.) Basal (mg/dL)	**atorvastatina 10 mg**	**atorvastatina 80 mg**
CT	442 (225; 1320)	-37 (-85; 17)	-58 (-90; -31)
Triglicérides	678 (273; 5990)	-39 (-92; -8)	-53 (-95; -30)
IDL-C + VLDL-C	215 (111; 613)	-32 (-76; 9)	-63 (-90; -8)
Não HDL-C	411 (218; 1272)	-43 (-87; -19)	-64 (-92; -36)

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: A dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 mg a 80 mg diariamente. Os comprimidos de atorvastatina de cálcio devem ser usados como um complemento a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese LDL) nestes pacientes ou se tais tratamentos não estão disponíveis.

Em um estudo sem grupo controle, 29 pacientes com idades variando entre 6 e 37 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica receberam doses diárias de 20 a 80 mg de atorvastatina. A média de redução do LDL-C no estudo foi de 18%. Vinte e cinco pacientes apresentaram uma redução média de LDL-C de 20% (variando entre 7 e 53%, média de 24%); os 4 pacientes restantes tiveram aumentos de 7% a 24% no LDL-C.

Uso em Síndrome Isquêmica Aguda: no estudo clínico "Redução da Isquemia Miocárdica através da Redução Intensiva dos Níveis de Colesterol", mais conhecido como estudo MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), foram estudados os efeitos da terapia com atorvastatina em eventos isquêmicos e sobre a mortalidade total. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foram avaliados 3086 pacientes com síndromes coronárias agudas, angina instável ou infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q). Os pacientes foram tratados com procedimentos convencionais, incluindo dieta alimentar mais atorvastatina 80 mg ou placebo, administrado diariamente, por um período médio de tratamento de 16 semanas. Os níveis finais de LDL-C, CT, HDL-C e triglicérides foram 72 mg/dL; 147 mg/dL; 48 mg/dL e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina, e 135 mg/dL; 217 mg/dL; 46 mg/dL e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina reduziu significantemente o risco de morte e eventos isquêmicos (Figura 1) em 16%. O risco de re-hospitalização para angina do peito com evidências documentadas de isquemia miocárdica foi reduzido significantemente em 26%. A atorvastatina reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos de forma igual e consistente em todos os valores de LDL-C basais. Além disso, reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos tanto em pacientes com infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q) como em pacientes com angina instável, em homens e em mulheres e em pacientes com idade ≤ 65 anos e > 65 anos.

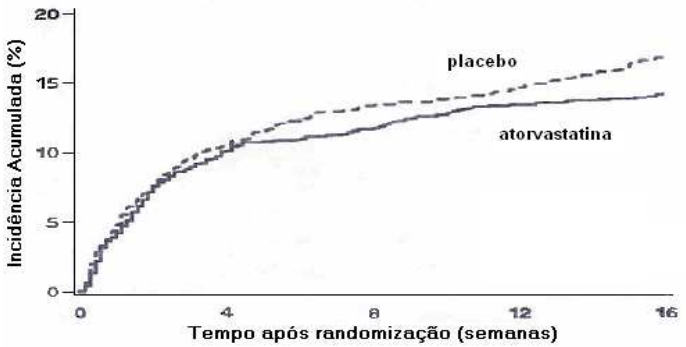


Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: no estudo Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), o efeito da atorvastatina na doença coronária fatal e não fatal foi avaliada em 10.305 pacientes hipertensos de 40 a 80 anos de idade (média de idade de 63 anos), sem histórico de infarto do miocárdio e com níveis de triglicérides < 6,5 mmol/L (251 mg/dL). Além disso, todos os pacientes apresentavam pelo menos 3 outros fatores de risco cardiovasculares (CV): sexo masculino, idade > 55 anos, tabagismo, diabetes, história de cardiopatia congênita em um parente de primeiro grau, CT:HDL > 6, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral prévio, anormalidade específica em ECG, proteinúria/albuminúria. Neste estudo duplo-cego, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com medicação anti-hipertensiva (meta de PA < 140/90 mmHg para não diabéticos e < 130/80 mmHg para diabéticos) e alocados para receber atorvastatina 10 mg/dia (n = 5168) ou placebo (n = 5137). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina em comparação ao placebo excedeu o limiar de significância, em uma análise interina dos dados, o braço de redução lipídica foi encerrado precocemente (ASCOT-LLA) com 3,3 anos de seguimento ao invés de 5 anos, como originalmente planejado. Além disso, a pressão arterial foi bem controlada e semelhante em pacientes designados para atorvastatina e placebo. Essas alterações persistiram durante todo o período de tratamento.

A atorvastatina reduziu os índices relacionados aos seguintes eventos:

Eventos	**Redução do risco (%)**	**N° de eventos (atorvastatina vs. placebo)**	**valor-p**
Eventos coronarianos (insuficiência cardíaca congestiva fatal mais IM não fatal)	36 %	100 vs. 154	0,0005
Total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização	20 %	389 vs. 483	0,0008
Total de eventos coronários	29 %	178 vs. 247	0,0006
AVC fatal e não fatal*	26 %	89 vs.119	0,0332

[a] Doença coronária
[b] Infarto do miocárdio
*Embora a redução de AVC fatal e não fatal não tenha alcançado o nível de significância predefinido (p=0,01), foi observada uma tendência favorável à redução de 26% do risco relativo.
A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não foram reduzidas de forma significativa, apesar de ter sido observada uma tendência favorável.

No Estudo Colaborativo Atorvastatina Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina na doença cardiovascular fatal ou não fatal foi avaliada em 2.838 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 a 75 anos, sem história prévia de doença cardiovascular e com LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) e triglicérides ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Além disso, todos os pacientes tinham pelo menos mais um fator dos seguintes fatores de risco cardiovascular: hipertensão, tabagismo, retinoplastia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com atorvastatina 10 mg uma vez ao dia (n = 1428) ou com placebo (n = 1410) e acompanhados, em média, por 3,9 anos.
Uma vez que o efeito do tratamento com atorvastatina sobre o endpoint primário preencheu as regras pré-definidas de eficácia para a interrupção do estudo, o CARDS foi terminado 2 anos antes do esperado.
O efeito da atorvastatina na redução dos riscos absoluto e relativo foi o seguinte:

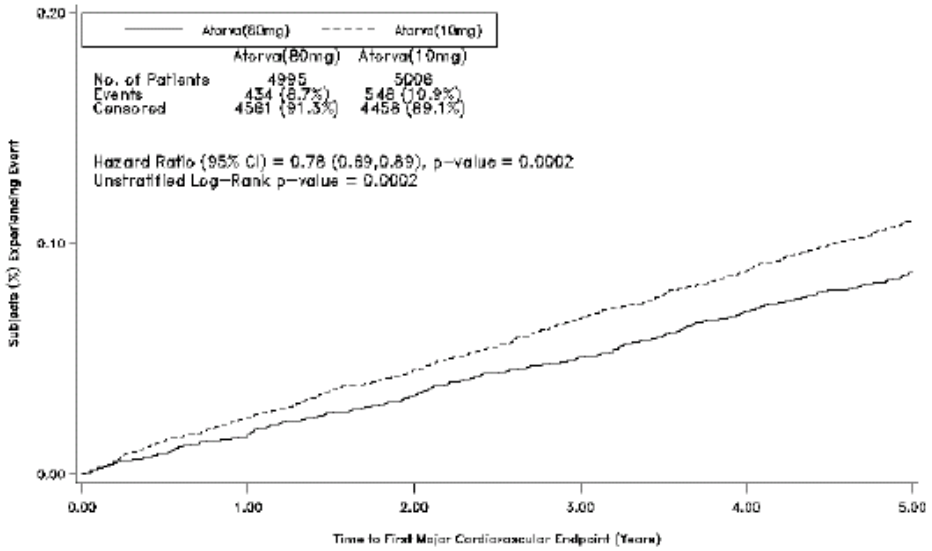
Eventos	**Redução do risco relativo (%)**	**N° de eventos (atorvastatina vs. placebo)**	**valor-p**
Principais eventos cardiovasculares [infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal, infarto do miocárdio (IM) silencioso, morte por doença arterial coronariana transluminal percutânea (PTCA), revascularização AVC]	37 %	83 vs. 127	0,0010
IM (IAM fatal e não fatal, IM silencioso)	42 %	38 vs.64	0,0070
AVC (fatal e não fatal)	48 %	21 vs. 39	0,0163

IAM = infarto agudo do miocárdio; RVM = revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; IM = infarto do miocárdio; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea.

Não houve evidência de uma diferença no efeito do tratamento do paciente por sexo, idade ou nível de LDL-C da linha de base. Uma redução no risco de morte de 27% (82 mortes no grupo placebo comparado a 61 mortes no braço tratado) foi observada com uma significância estatística limítrofe (p = 0,0592). A incidência geral dos eventos adversos ou eventos adversos sérios foi similar entre os grupos sob tratamento.

Prevenção Secundária de Eventos Cardiovasculares: no estudo Tratamento até Novas Metas mais conhecido como Treating to New Targets (TNT), o efeito de atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. atorvastatina cálcica 10 mg/dia na redução de eventos cardiovasculares foi avaliado em 10.001 indivíduos (94% de raça branca, 81% de sexo masculino, 38% ≥ 65 anos de idade) com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente que tinham atingido a meta de LDL-C < 130 mg/dL após completarem o período de introdução de 8 semanas com atorvastatina cálcica 10 mg/dia, em regime aberto. Os indivíduos foram randomizados para receber 10 mg/dia ou 80 mg/dia de atorvastatina cálcica e acompanhados por uma duração mediana de 4,9 anos. O endpoint primário foi o tempo até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos cardiovasculares importantes: óbito em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada, e acidente vascular cerebral fatal e não fatal. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol não-HDL e HDL na semana 12 foram de 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL e 47 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL e 48 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 10 mg de atorvastatina cálcica. O tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares maiores (MCVE) (434 eventos no grupo recebendo 80 mg/dia vs. 548 eventos no grupo recebendo 10 mg/dia) com uma redução do risco absoluto de 2,2% e do risco relativo de 22%, razão de risco de 0,78, IC de 95% (0,69-0,89), p=0,0002 (vide Figura 2 e Tabela 4). A redução global do risco foi consistente independentemente da idade (< 65, ≥ 65) ou sexo.

Figura 2. Efeito da atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 10 mg/dia no Tempo até a Ocorrência de Eventos Cardíacos Importantes (TNT)



A atorvastatina 80 mg reduz significantemente o risco dos seguintes:

Tabela 4 – Visão Geral dos Resultados de Eficácia no Estudo TNT

Endpoint	**atorvastatina 10 mg (n = 5006)**		**atorvastatina 80 mg (n = 4995)**		**Razão de risco[a] (IC 95%)**
	n	(%)	n	(%)	
ENDPOINT primário					
Primeiro endpoint cardiovascular importante	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69 - 0,89)
Componentes do Endpoint Primário					
Óbito por DCC	127	2,5	101	2,0	0,80 (0,61 - 1,03)
IM Não Fatal, não relacionado ao procedimento	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66 - 0,93)
Parada cardíaca ressuscitada	26	0,5	25	0,5	0,96 (0,56 - 1,67)
Acidente vascular cerebral (fatal e não fatal)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59 - 0,96)
ENDPOINTS secundários*					
Primeira ICC com hospitalização	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59 - 0,94)
Primeiro endpoint DVP	282	5,6	275	5,5	0,97 (0,83 - 1,15)
Primeiro bypass da artéria coronária (CABG) ou outro procedimento de revascularização coronariana[b]	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65 - 0,80)
Primeiro endpoint	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79 - 0,99)

documentado de angina[b]					
Mortalidade por todas as causas	282	5,6	284	5,7	1,01 (0,85 - 1,19)
Componentes da mortalidade por todas as causas					
Óbito cardiovascular	155	3,1	126	2,5	0,81 (0,64 - 1,03)
Óbito não cardiovascular	127	2,5	158	3,2	1,25 (0,99 - 1,57)
Óbito decorrente de câncer	75	1,5	85	1,7	1,13 (0,83 - 1,55)
Outro óbito não cardiovascular	43	0,9	58	1,2	1,35 (0,91 - 2,00)
Suicídio, homicídio e outros óbitos traumáticos não cardiovasculares	9	0,2	15	0,3	1,67 (0,73 - 3,82)

[a] atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg
[b] componente de outros endpoints secundários
* principal endpoint cardiovascular (MCVE) = morte devido doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada e AVC fatal e não fatal.
** endpoints secundários não incluídos no endpoint primário
HR = hazard ratio; IC=intervalo de confiança; IM=infarto do miocárdio; ICC=insuficiência cardíaca congestiva; CABG - bypass da artéria coronária.
Os intervalos de confiança dos endpoints secundários não foram ajustados para comparações múltiplas.

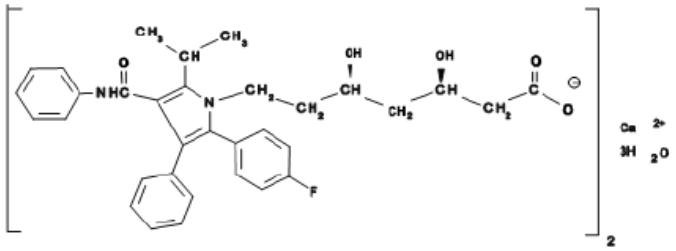
Dentre os eventos incluídos no endpoint primário de eficácia, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de infarto do miocárdio não fatal, e não relacionado ao procedimento e a taxa de acidente vascular cerebral fatal e não fatal, porém não reduziu a taxa de óbito decorrente de doença cardíaca coronariana ou a taxa de parada cardíaca ressuscitada (Tabela 4). Dentre os endpoints secundários pré-definidos, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de revascularização coronariana, angina e hospitalização por insuficiência cardíaca, porém não reduziu a taxa de doença vascular periférica. A redução da taxa de ICC com hospitalização foi observada em apenas 8% dos pacientes com história anterior de ICC.
Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação a todas as causas de mortalidade: 282 (5,6%) no grupo atorvastatina 10 mg/dia vs. 284 (5,7%) no grupo atorvastatina 80 mg/dia por todas as causas (Tabela 4). A proporção de pacientes com óbito cardiovascular, incluindo os componentes de óbito decorrente de ICC e acidente vascular cerebral fatal foi numericamente menor no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg. A proporção de indivíduos com óbito não cardiovascular foi numericamente maior no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg.
No estudo Redução Incremental nos Endpoints Através da Redução Agressiva dos Lipídeos, mais conhecido como Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study (IDEAL), o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia foi comparado ao tratamento com sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia em 8.888 indivíduos com até 80 anos de idade e com histórico de DCC, para avaliar se poderia ser atingida uma redução no risco cardiovascular. Os pacientes eram na maioria de sexo masculino (81%), de raça branca (99%) e com idade média de 61,7 anos, apresentando níveis médios de LDL-C de 121,5 mg/dL por ocasião da randomização; 76% estavam recebendo terapia com estatina. Neste estudo prospectivo, randomizado, aberto, com endpoint cego (PROBE) sem período de introdução, os indivíduos foram acompanhados por uma duração mediana de 4,8 anos. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol HDL e não-HDL na Semana 12 eram de 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL e 100 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL e 132 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 20 mg a 40 mg de sinvastatina.
Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação ao endpoint primário, a taxa de primeiro evento coronariano importante (doença cardíaca coronariana fatal, infarto do miocárdio não fatal e parada cardíaca ressuscitada): 411 (9,3%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica

80 mg/dia vs. 463 (10,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia, razão de risco 0,89, IC de 95% (0,78-1,01), p=0,07.
Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento com relação à mortalidade por todas as causas: 366 (8,2%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 374 (8,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia. A proporção de pacientes com óbito cardiovascular ou não cardiovascular foi similar aos grupos recebendo atorvastatina cálcica 80 mg e sinvastatina 20 mg a 40 mg.

Referências bibliográficas
. McCrindle BW1, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial.J Pediatr. 2003 Jul;143(1):74-80.
. Sever PS et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
. Sever PS et al. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Am J Cardiol 2005;96:39F-44F.
. Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.
. Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
. Steven E. Nissen, Md, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;291(9):1071-1080. doi:10.1001/jama.291.9.1071.
. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
. LaRosa JC et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
. Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437-45.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas
A atorvastatina cálcica é um agente de redução de lípides sintéticos, que é um inibidor da HMG-CoA redutase. Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade na biossíntese do colesterol.
A fórmula empírica de atorvastatina cálcica é $(C_{33}H_34FN_2O_5)_2Ca \bullet 3H_2O$ e o seu peso molecular é 1209,42. A sua fórmula estrutural é:



A atorvastatina cálcica é um pó cristalino branco a esbranquiçado, praticamente insolúvel em soluções aquosas de pH 4 e abaixo. Ele é muito pouco solúvel em água destilada, pH 7,4 tampão de fosfato e acetonitrilo; ligeiramente solúvel em etanol; e livremente solúvel em metanol.

Mecanismo de Ação: a atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitante da velocidade que converte HMG-Co-A a mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo o colesterol. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e dislipidemia mista, a atorvastatina reduz o CT (colesterol total), LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) e apo B (apolipoproteína B). A atorvastatina também

reduz o VLDL-C (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os TG (triglicérides) e produz aumentos variáveis no HDL-C (lipoproteínas de alta densidade).
A atorvastatina diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, e aumenta o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, aumentando a absorção e o catabolismo do LDL.
A atorvastatina reduz a produção e o número de partículas de LDL. Produz um aumento marcante e prolongado na atividade do receptor de LDL, além de promover uma alteração benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. O fármaco é eficaz na redução de LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que não responde normalmente à medicação de redução lipídica.
A atorvastatina e alguns de seus metabólitos são farmacologicamente ativos em humanos. O principal sítio de ação da atorvastatina é o fígado, que é o principal local de síntese de colesterol e clearance de LDL. A redução no LDL-C está mais relacionada à dose do medicamento do que à concentração sistêmica do fármaco. A individualização da dose do medicamento deve ser baseada na resposta terapêutica (vide "Posologia e Modo de Usar").
Em um estudo dose-resposta, a atorvastatina (10 mg – 80 mg) demonstrou reduzir as concentrações de CT (30% – 46%), LDL-C (41% – 61%), apo B (34% – 50%) e triglicérides (14% – 33%). Estes resultados são compatíveis em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo pacientes com diabetes melito não insulino-dependentes.
Em pacientes com hipertrigliceridemia isolada, a atorvastatina reduz o CT, o LDL-C, o VLDL-C, a apo B, triglicérides e não-HDL-C, e aumenta o HDL-C. Em pacientes com disbetalipoproteinemia, reduz a lipoproteína de densidade intermediária-colesterol (IDL-C).
Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, reunidos em 24 estudos controlados, o aumento percentual médio a partir do valor basal no HDL-C para atorvastatina (10 mg – 80 mg) foi de 5,1 – 8,7% de maneira não relacionada à dose. Além disso, a análise destes dados demonstrou uma redução significativa relacionada à dose nas proporções de CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C, variando de -29% para -44% e -37% para -55%, respectivamente.

Propriedades Farmacocinéticas
Farmacocinética e Metabolismo
Absorção: a atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral e concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção e as concentrações plasmáticas aumentam em proporção à sua dose. A atorvastatina em comprimidos apresenta biodisponibilidade entre 95% e 99% em comparação à solução. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 14% e a disponibilidade sistêmica da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistêmica é atribuída ao clearance pré-sistêmico na mucosa gastrintestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Embora o alimento diminua a taxa e a extensão da absorção do fármaco em aproximadamente 25% e 9%, respectivamente, como observado através da $C_{máx}$ e da AUC, a redução no LDL-C é semelhante se a atorvastatina for administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas de atorvastatina são mais baixas (aproximadamente 30% para $C_{máx}$ e AUC) após a administração do medicamento à noite, quando comparada à administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-C é a mesma independente da hora em que o fármaco é administrado (vide "Posologia e Modo de Usar").

Distribuição: o volume médio de distribuição da atorvastatina é de aproximadamente 381 litros. A atorvastatina apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas igual ou superior a 98%. Uma proporção glóbulo vermelho do sangue/plasma de aproximadamente 0,25 indica baixa penetração do fármaco nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos).

Metabolismo: a atorvastatina é amplamente metabolizada a derivados orto e para-hidroxilados e a vários produtos de beta-oxidação. A inibição da HMG-CoA redutase pelos metabólitos orto e para-hidroxilados in vitro é equivalente àquela observada com a atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibitória circulante sobre a HMG-CoA redutase é atribuída aos metabólitos ativos. Estudos in vitro sugerem a importância do metabolismo da atorvastatina pelo citocromo hepático P450 3A4, conforme o aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina em humanos após coadministração de eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos in vitro também indicaram que a atorvastatina é um inibidor fraco do citocromo P450 3A4. A coadministração de atorvastatina e terfenadina não produziu um efeito clinicamente significante nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, é

improvável que a atorvastatina altere significantemente a farmacocinética de outros substratos do citocromo P450 3A4 (vide "Interações Medicamentosas"). Em animais, o metabólito orto-hidroxilado sofre posteriormente glicuronidação.

Excreção: a atorvastatina e seus metabólitos são eliminados principalmente na bile após metabolismo hepático e/ou extra-hepático; entretanto, o fármaco parece não sofrer recirculação entero-hepática. A meia-vida de eliminação plasmática média em humanos é de aproximadamente 14 horas, mas a meia-vida da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase é de 20 a 30 horas, devido à contribuição dos metabólitos ativos. Menos de 2% de uma dose de atorvastatina é recuperada na urina após administração oral.
A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, transportador OATP1B1 e OATP1B3. Metabólitos de atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como substrato dos transportadores de efluxo MDR1 e BCRP, o que pode limitar a absorção intestinal e a depuração biliar da atorvastatina.

Populações Especiais
Idosos: as concentrações plasmáticas da atorvastatina se apresentam mais elevadas (aproximadamente 40% para $C_{máx}$ e 30% para AUC) em indivíduos idosos sadios (65 anos de idade ou mais) do que em adultos jovens. O estudo ACCESS avaliou especificamente pacientes idosos com relação ao alcance da meta de tratamento segundo o Programa Nacional de Colesterol dos EUA (NCEP – National Cholesterol Education Program). O estudo incluiu 1.087 pacientes com menos de 65 anos, 815 pacientes com mais de 65 anos e 185 pacientes com mais de 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípides.

Crianças: não foram conduzidos estudos de farmacocinética na população pediátrica.

Sexo: as concentrações plasmáticas de atorvastatina em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para $C_{máx}$ e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípides entre homens e mulheres.

Insuficiência renal: disfunção renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou no efeito da atorvastatina como hipolipemiante. Portanto, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (vide "Posologia e Modo de Usar").

Hemodiálise: apesar de não terem sido realizados estudos em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente o clearance da atorvastatina, uma vez que este fármaco se liga amplamente às proteínas plasmáticas.

Insuficiência hepática: as concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam acentuadamente (aproximadamente 16 vezes na $C_{máx}$ e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide "Contraindicações").

Interações medicamentosas: o efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética de atorvastatina, bem como o efeito da atorvastatina sobre a farmacocinética de medicamentos coadministrados é resumido nas Tabelas 5 e 6 (vide "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas").

Tabela 5 – Efeitos na farmacocinética da atorvastatina devido coadministração de medicamentos

Medicamento coadministrado e regime de dose	**atorvastatina**		
	Dose (mg)	**Proporção da AUC[&]**	**Proporção da $C_{máx}$[&]**
[#]ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg, uma vez ao dia por 28 dias	8,7	10,7
[#]tipranavir 500 mg, duas vezes ao	10 mg, dose única	9,4	8,6

dia/ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias			
[#] glecaprevir 400 mg, uma vez ao dia / pibrentasvir 120 mg, uma vez ao dia, 7 dias	10 mg, uma vez ao dia por 7 dias	8,3	22,0
[#] telaprevir 750 mg, a cada 8 horas, 10 dias	20 mg, dose única	7,9	10,6
[#] elbasvir 50 mg, uma vez ao dia / grazoprevir 200 mg, uma vez ao dia, 13 dias	10 mg, dose única	1,95	4,3
[#] boceprevir 800 mg, três vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	2,3	2,7
[#] simeprevir 150 mg, uma vez ao dia, 10 dias	40 mg, dose única	2,12	1,7
[#] lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	20 mg, uma vez ao dia por 4 dias	5,9	4,7
[#,‡] saquinavir 400 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 400 mg, duas vezes ao dia, 15 dias	40 mg, uma vez ao dia por 4 dias	3,9	4,3
[#] claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	80 mg, uma vez ao dia por 8 dias	4,5	5,4
[#] darunavir 300 mg, duas vezes ao dia/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	3,4	2,2
[#] itraconazol 200 mg, uma vez ao dia, 4 dias	40 mg, dose única	3,3	1,20
[#] letermovir 480 mg, uma vez ao dia, 10 dias	20 mg, dose única	3,29	2,17
[#] fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	2,5	2,8
[#] fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	2,3	4,0
[#] nelfinavir 1.250 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 28 dias	1,74	2,2
[#] suco de Grapefruit, 240 mL, uma vez ao dia[a] *	40 mg, dose única	1,37	1,16
diltiazem 240 mg, uma vez ao dia, 28 dias	40 mg, dose única	1,51	1,00
eritromicina 500 mg, quatro vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	1,33	1,38
anlodipino 10 mg, dose única	80 mg, dose única	1,18	0,91
cimetidina 300 mg, quatro vezes ao dia[e], 2 semanas	10 mg, uma vez ao dia por 2 semanas	1,00	0,89
colestipol 10 g, duas vezes ao dia, 24 semanas	40 mg, uma vez ao dia por 8 semanas	NA	0,74**
MAALOX® 30 mL, quatro vezes ao dia, 17 dias	10 mg, uma vez ao dia por 15 dias	0,66	0,67

efavirenz 600 mg, uma vez ao dia, 14 dias	10 mg, por 3 dias	0,59	1,01
[#] rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 7 dias (coadministrado) [†]	40 mg, dose única	1,12	2,9
[#] rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 5 dias (doses separadas) [†]	40 mg, dose única	0,20	0,60
[#] genfibrozila 600 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,35	1,00
[#] fenofibrato 160 mg, uma vez ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,03	1,02

[&] Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina vs. atorvastatina isolada).
[#] vide "Advertências e Precauções" e "Interações Medicamentosas" para significância clínica.
[*] Aumentos elevados na AUC (proporção da AUC até 2,5) e/ou $C_{máx}$ (proporção da $C_{máx}$ até 1,71) foram relatados com o consumo excessivo de suco de Grapefruit (≥ 750 mL – 1,2 litro/dia).
[**] Proporção baseada em amostra única administrada 8 – 16 h pós-dose.
[†] Devido ao mecanismo de dupla interação da rifampicina, é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada a uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.
[‡] A dose de saquinavir/ritonavir neste estudo não é a dose usada clinicamente. O aumento da exposição à atorvastatina quando usada clinicamente provavelmente seja superior ao observado no presente estudo. Por isso cautela deve ser tomada e a menor dose necessária deve ser usada.

Tabela 6 – Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos coadministrados

atorvastatina	**Medicamento coadministrado e regime de dose**		
	Medicamento/Dose (mg)	**Proporção da AUC[&]**	**Proporção da $C_{máx}$[&]**
80 mg, uma vez ao dia por 15 dias	antipirina, 600 mg, dose única	1,03	0,89
80 mg, uma vez ao dia por 10 dias	[#] digoxina 0,25 mg, uma vez ao dia, 20 dias	1,15	1,20
40 mg, uma vez ao dia por 22 dias	contraceptivo oral, uma vez ao dia, 2 meses - noretindrona 1 mg -etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10 mg, dose única	tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	1,08	0,96
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	0,73	0,82
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia/ ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	0,99	0,94

[&] Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina vs. atorvastatina isolada).
[#] vide "Interações Medicamentosas" para significância clínica.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios da Fertilidade: a atorvastatina não se mostrou carcinogênica em ratos. A dose máxima utilizada foi 63 vezes maior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos (80 mg/dia) e de 8 a 16 vezes maior baseada nos valores de AUC (0-24). Em um estudo de 2 anos realizado com camundongos, as incidências de adenomas hepatocelulares

em machos e de carcinomas hepatocelulares em fêmeas se mostraram aumentadas na dose máxima utilizada, que foi 250 vezes superior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos. A exposição sistêmica foi de 6 a 11 vezes superior, baseada na AUC (0-24). Todos os outros fármacos quimicamente semelhantes desta classe induziram tumores em ratos e camundongos com doses de 12 a 125 vezes superiores à dose clínica máxima recomendada, baseada em mg/kg de peso corpóreo.
A atorvastatina não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico em 4 testes in vitro, com ou sem ativação metabólica, nem em 1 estudo in vivo. Apresentou-se negativa para o teste de Ames com *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* e no ensaio in vitro de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) forward mutation em células pulmonares de hamster chinês. Não produziu aumentos significantes em aberrações cromossômicas no ensaio in vitro com células pulmonares de hamster chinês e se apresentou negativa no teste in vivo de mouse micronucleus.
Não foi observado efeito adverso na fertilidade ou reprodução em ratos machos que receberam doses de atorvastatina de até 175 mg/kg/dia ou em fêmeas que receberam doses de até 225 mg/kg/dia. Estas doses são de 100 a 140 vezes superiores, em mg/kg de peso corpóreo, à dose máxima recomendada para humanos. A atorvastatina não causou efeito adverso nos parâmetros de esperma ou sêmen, ou na histopatologia do órgão reprodutivo em cães que receberam doses de 10 mg/kg, 40 mg/kg ou 120 mg/kg por 2 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A atorvastatina é contraindicada a pacientes que apresentam:
- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;
- Doença hepática ativa ou elevações persistentes inesperadas das transaminases séricas, excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN);
ou que estão:
- Grávidas, amamentando ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes. A atorvastatina deve ser administrada a adolescentes e mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

A atorvastatina é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em indivíduos em fase de crescimento ou pré-púberes, a terapêutica de escolha inicial para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica é constituída por fármacos não absorvidos, como a colestiramina ou o colestipol. A associação desses agentes com atorvastatina pode ser utilizada para que doses mais elevadas de atorvastatina não sejam necessárias para atingir as metas de tratamento. Foram conduzidos estudos de eficácia e segurança em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar por um período máximo de 52 semanas. Portanto, recomenda-se adequada monitoração desses pacientes quando o período de administração de atorvastatina for superior a 1 ano.

Efeitos Hepáticos: assim como ocorre com outros agentes redutores de lípides da mesma classe, elevações moderadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade [ULN]) das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina. A função hepática foi monitorada tanto durante estudos clínicos de atorvastatina pré-comercialização quanto em estudos pós-comercialização, administrando-se as doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg.
Aumentos persistentes nas transaminases séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade em duas ou mais ocasiões) ocorreram em 0,7% dos pacientes que receberam atorvastatina nestes estudos clínicos. A incidência dessa anormalidade foi de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Em geral, os aumentos não estavam associados à icterícia ou a outros sinais e sintomas clínicos. Quando a dose de atorvastatina foi reduzida ou o tratamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases retornaram aos níveis anteriores ao tratamento. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com uma dose reduzida de atorvastatina sem sequelas.

Estudo Tratamento até Novas Metas (Treating to New Targets - TNT): no estudo TNT, incluindo 10.001 indivíduos com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente tratados com atorvastatina

cálcica 10 mg/dia (n=5006) ou atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4995), foram observados mais eventos adversos sérios e descontinuações em decorrência de eventos adversos no grupo recebendo a dose alta de atorvastatina (92, 1,8%; 497, 9,9%, respectivamente) comparado ao grupo recebendo a dose baixa (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante uma mediana de acompanhamento de 4,9 anos. Elevações persistentes nas transaminases (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN] duas vezes dentro de 4-10 dias) ocorreram em 62 (1,3%) indivíduos recebendo atorvastatina 80 mg e em nove (0,2%) indivíduos recebendo atorvastatina 10 mg. Elevações na creatina quinase (≥ 10 vezes o LSN) foram de modo geral baixas, porém mais altas no grupo de tratamento recebendo a dose alta de atorvastatina (13; 0,3%) comparado ao grupo recebendo a dose baixa de atorvastatina (6; 0,1%).

Estudo Redução Incremental nos Endpoints Através da Redução Agressiva de Lipídeos (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering - IDEAL): o estudo IDEAL incluiu 8.888 indivíduos tratados com atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4439) ou sinvastatina 20-40 mg/dia (n=4449), não foi observada diferença na frequência global de eventos adversos ou eventos adversos sérios entre os grupos de tratamento, durante uma mediana de tratamento de 4,8 anos. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de danos hepáticos devem realizar testes de função hepática. Os que desenvolverem níveis de transaminases elevados devem ser monitorados até que a(s) anormalidade(s) se resolva(m). Se um aumento de AST e ALT maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com atorvastatina cálcica. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide "Reações Adversas"). A atorvastatina deve ser utilizada com precaução em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inesperadas das transaminases são contraindicações ao uso de atorvastatina (vide "Contraindicações").

Efeitos na Musculatura Esquelética: mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina (vide "Reações Adversas"). Miopatia, definida como dor ou fraqueza muscular em conjunto com aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK) maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, deve ser considerada em qualquer paciente com mialgias difusas, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular e/ou elevações consideráveis de CPK. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente a ocorrência inesperada de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente se for acompanhada de mal-estar ou febre. O tratamento com atorvastatina deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou se diagnose ou suspeita de miopatia. O risco de miopatia é aumentado com a administração concomitante de medicamentos que aumentam a concentração sistêmica de atorvastatina (vide "Interações Medicamentosas" e "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas"). Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) e/ou o transporte do fármaco. A CYP 3A4 é a principal isoenzima hepática conhecida por estar envolvida na biotransformação da atorvastatina. Os médicos que considerarem o tratamento concomitante de atorvastatina e fibratos, eritromicina, medicamentos imunossupressores, antifúngicos azólicos, inibidores da protease do HIV/HCV, inibidores HCV NS5A / NS5B, letermovir ou niacina em doses que alteram o perfil lipídico, devem avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorar cuidadosamente os pacientes para qualquer sinal e sintoma de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente durante os meses iniciais de tratamento e durante qualquer período de aumento de dose de um dos medicamentos. Por isso, doses menores iniciais e de manutenção de atorvastatina também devem ser consideradas quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com os medicamentos citados (vide "Posologia e Modo de Usar"). Não se recomenda o uso concomitante de atorvastatina e ácido fusídico, portanto, a suspensão temporária de atorvastatina é aconselhável durante o tratamento com ácido fusídico (vide "Interações Medicamentosas"). Determinações periódicas de creatina fosfoquinase (CPK) podem ser consideradas em tais situações, mas não há qualquer garantia de que tal monitoração irá prevenir a ocorrência de miopatia grave. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de creatina fosfoquinase (vide "Reações Adversas"). Assim como ocorre com outros fármacos dessa classe, foram relatados raros casos de rabdomiólise acompanhada de insuficiência renal aguda decorrente de mioglobinúria. Histórico de comprometimento renal pode ser fator de risco para desenvolver rabdomiólise. Os efeitos musculoesqueléticos de tais pacientes devem ser monitorados frequentemente. O tratamento com atorvastatina deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com uma condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou com um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rabdomiólise (por exemplo, infecção aguda grave,

hipotensão, cirurgia de grande porte, politraumatismos, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos e convulsões não controladas).

AVC Hemorrágico: uma análise post-hoc de um estudo clínico com 4.731 pacientes sem DAC que tiveram AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina 80 mg, apresentaram uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina vs. 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 vs. 311) e poucos eventos de DAC (123 vs. 204) (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – AVC recorrente").

Função endócrina: aumentos nos níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) e glicose sérica em jejum foram relatados com inibidores de 3-hidroxi-3methylglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, incluindo a atorvastatina. O risco de hiperglicemia, entretanto, é compensado positivamente pela redução no risco vascular com estatinas.

Fertilidade, gravidez e lactação: A atorvastatina é contraindicada durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas adequadas. A atorvastatina deve ser administrada a mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto. A atorvastatina é contraindicada durante a lactação. Não se sabe se a atorvastatina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas em lactentes, mulheres utilizando atorvastatina não devem amamentar.

Uso em Crianças: a segurança e eficácia em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado de 6 meses de duração em meninas pós-menarca e meninos, com idade variando entre 10 e 17 anos. Os pacientes tratados com atorvastatina apresentaram um perfil de eventos adversos similar àqueles observados em indivíduos do grupo placebo. Os eventos adversos mais comumente observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções. **Não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes.** Neste estudo controlado limitado não houve efeito detectável no crescimento ou maturação sexual em rapazes ou no prolongamento do ciclo menstrual das adolescentes. As adolescentes devem ser aconselhadas sobre os métodos contraceptivos apropriados enquanto estiverem submetidas à terapia com atorvastatina (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções").

A atorvastatina não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-adolescentes ou pacientes com idade inferior a 10 anos de idade. A eficácia clínica foi avaliada com doses de até 80 mg/dia durante 1 ano em um estudo não controlado em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, incluindo 8 pacientes pediátricos.

Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas: Não há evidências de que atorvastatina possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase se apresenta aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina em doses que alteram o perfil lipídico ou inibidores de citocromo P450 3A4/transportadores, (por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos) (vide a seguir "Posologia e Modo de Usar: Uso combinado com outros medicamentos" e "Advertências e Precauções: Efeitos na Musculatura Esquelética").

Inibidores do CYP 3A4

A atorvastatina é metabolizada pelo CYP 3A4. A administração concomitante de atorvastatina com inibidores do citocromo P450 3A4 pode levar a aumentos na concentração plasmática de atorvastatina. A extensão da interação e potencialização dos efeitos dependem da variabilidade dos efeitos sobre o CYP 3A4.

- **eritromicina/claritromicina:** a coadministração de atorvastatina com eritromicina (500 mg, quatro vezes ao dia ou a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia ou a cada 12 horas), inibidores conhecidos do CYP 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da

atorvastatina (vide "Advertências e Precauções: Efeitos na Musculatura Esquelética" e "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas").

- **Inibidores da protease:** a coadministração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos do CYP 3A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (vide "Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas").

- **cloridrato de diltiazem:** a coadministração de atorvastatina (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas").

- **cimetidina:** um estudo de interação de atorvastatina com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas").

- **itraconazol**: a administração concomitante de atorvastatina (20 mg a 40 mg) com itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na AUC de atorvastatina (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas").

- **Suco de grapefruit:** contém 1 ou mais componentes que inibem a CYP 3A4 e pode aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina, especialmente com consumo excessivo de suco de grapefruit (> 1,2 litros por dia) (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas").

Inibidor de transportadores
A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas").
A administração concomitante de 10 mg de atorvastatina e 5,2 mg/kg/dia de ciclosporina resultou num aumento da exposição à atorvastatina (relação de AUC: 8,7; vide "Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas"). A ciclosporina é um inibidor do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína multirresistente 1 (MDR1) e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), assim como CYP 3A4, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Não exceda 10 mg de atorvastatina por dia (vide "Posologia e Modo de Usar – Uso combinado com outros medicamentos").

O glecaprevir e pibrentasvir são inibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 e BCRP. Estudos de interação farmacocinética mostraram aumento na exposição de atorvastatina quando administrada concomitantemente a glecaprevir/pibrentasvir.

Portadores de hepatite C em tratamento com glecaprevir/pibrentasvir devem considerar estatinas alternativas (ou terapias hipolipemiantes alternativas). A coadministração com atorvastatina não é recomendada durante as semanas de tratamento com glecaprevir/pibrentasvir. Caso seja utilizada em associação a glecaprevir/pibrentasvir, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg dia (vide "Posologia e Modo de Usar - Uso combinado com outros medicamentos").

O elbasvir e grazoprevir são inibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 e BCRP, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Utilizar com precaução e com a menor dose necessária (vide "Posologia e Modo de Usar - Uso combinado com outros medicamentos").

A administração concomitante de atorvastatina 20 mg e letermovir 480 mg por dia resultou num aumento da exposição à atorvastatina (relação de AUC: 3,29; vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas"). O letermovir inibe os transportadores de efluxo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 e o transportador hepático OATP1B1 / 1B3, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Não exceder 20 mg de atorvastatina por dia (vide "Posologia e Modo de Usar – Uso combinado com outros medicamentos").

A magnitude das interações medicamentosas mediadas por CYP3A e OATP1B1/1B3 em medicamentos coadministrados pode ser diferente quando o letermovir é coadministrado com ciclosporina. O uso de atorvastatina não é recomendado em pacientes que tomam letermovir coadministrado com ciclosporina.

Indutores do CYP 3A4

A administração concomitante de atorvastatina com indutores do CYP 3A4 (por ex., efavirenz, rifampicina) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação dupla de rifampicina, (indução e inibição do CYP 3A4 de hepatócito transportador de captação OATP1B1), é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na administração de atorvastatina após administração de rifampicina tem sido associada com uma redução significativa nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (vide "Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas").

- Antiácidos: a coadministração de atorvastatina com um antiácido na forma de suspensão oral contendo hidróxido de magnésio e de alumínio provocou uma diminuição nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (proporção da AUC: 0,66); entretanto, a redução no LDL-C não apresentou alterações.

- antipirina: uma vez que a atorvastatina não afeta a farmacocinética da antipirina, não são esperadas interações com outros fármacos metabolizados através das mesmas isoenzimas.

- colestipol: as concentrações plasmáticas de atorvastatina foram menores (proporção da concentração: 0,74) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina. Entretanto, os efeitos nos lípides foram maiores quando a atorvastatina e colestipol foram coadministrados em comparação à administração isolada de qualquer um dos fármacos.

- digoxina: quando foram coadministradas doses múltiplas de digoxina e atorvastatina 10 mg, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio não foram afetadas. Entretanto, as concentrações de digoxina aumentaram (proporção da AUC: 1,15) após a administração diária de digoxina com atorvastatina 80 mg. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.

- azitromicina: a coadministração de atorvastatina (10 mg, 1 vez ao dia) com azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina.

- Contraceptivos orais: a coadministração de atorvastatina com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou a área de concentração vs. os valores da curva do tempo (AUC) da noretindrona (proporção da AUC: 1,28) e do etinilestradiol (proporção da AUC: 1,19). Estas elevações devem ser consideradas na escolha do contraceptivo oral em mulheres utilizando atorvastatina.

- varfarina: foi realizado um estudo de interação de atorvastatina com varfarina e não foi observada qualquer interação clinicamente significante.

- colchicina: embora os estudos de interação com atorvastatina e colchicina não tenham sido realizados, casos de miopatia têm sido relatados onde atorvastatina foi coadministrada com colchicina e cautela deve ser exercida ao prescrever atorvastatina com colchicina.

- anlodipino: num estudo de interação medicamentosa em pacientes saudáveis, a coadministração de atorvastatina 80 mg com anlodipino 10 mg resultou em um aumento na exposição de atorvastatina (proporção da AUC: 1,18) que não foi clinicamente significativa.

- ácido fusídico: embora estudos de interação com atorvastatina e ácido fusídico não tenham sido realizados, existe um risco aumentado de rabdomiólise em pacientes recebendo uma combinação de estatinas, incluindo a atorvastatina, e ácido fusídico. O mecanismo desta interação não é conhecido. Em pacientes em que a utilização de ácido fusídico sistêmico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com o ácido fusídico. A terapia com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso prolongado de ácido fusídico sistêmico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade de coadministração de atorvastatina e ácido fusídico somente deve ser considerada em uma análise caso a caso e sob rigorosa supervisão médica. O paciente deve ser aconselhado a procurar imediatamente o médico se sentir quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

- Outros tratamentos concomitantes: em estudos clínicos, a atorvastatina foi utilizada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos e terapia de reposição de estrógenos sem evidências de interações adversas clinicamente significantes. Estudos de interação com agentes específicos não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

Características físicas e organolépticas:
Comprimido revestido de 10 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 20 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 40 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 80 mg: cor branca, oblongo, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral: Antes de ser instituída a terapia com atorvastatina cálcica deve ser realizada uma tentativa de controlar a hipercolesterolemia com dieta apropriada, exercícios e redução de peso em pacientes obesos, e tratar outros problemas médicos subjacentes. O paciente deve continuar com a dieta padrão para redução do colesterol durante o tratamento com atorvastatina cálcica. A dose pode variar de 10 mg a 80 mg, em dose única diária. As doses podem ser administradas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. As doses, inicial e de manutenção, devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-C, a meta do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose deve ser ajustada adequadamente.

Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Combinada (Mista): A maioria dos pacientes é controlada com 10 mg de atorvastatina em dose única diária. A resposta terapêutica é evidente dentro de 2 semanas, e a resposta máxima é geralmente atingida em 4 semanas. A resposta é mantida durante tratamento crônico.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: em um estudo de uso compassivo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a maioria dos pacientes respondeu a 80 mg de atorvastatina com uma redução maior que 15% no LDL-C (18% – 45%).

Uso em Crianças (idade entre 10 e 17 anos) com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica: Para pacientes com 10 anos ou mais, a dose inicial recomendada de atorvastatina cálcica é de 10 mg/dia; a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes). As doses devem ser individualizadas de acordo com a meta recomendada para a terapia (vide "Indicações" e "Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas"). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções".

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: A insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou na redução de LDL-C com atorvastatina cálcica. Portanto, o ajuste de dose não é necessário (vide "Advertências e Precauções").

Uso em Idosos: Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípides (vide "Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas: Populações Especiais").

Uso combinado com outros medicamentos: quando a coadministração de atorvastatina e ciclosporina, telaprevir, a combinação de tipranavir/ritonavir, ou glecaprevir/pibrentasvir é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg.
O uso de atorvastatina não é recomendado em pacientes que tomam letermovir coadministrado com ciclosporina.

Foram observadas também, interações medicamentosas farmacocinéticas que resultaram no aumento sistêmico de atorvastatina cálcica com outros inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir e nelfinavir), inibidores de protease da hepatite C (HCV) (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol e letermovir. Deve-se ter precaução na coadministração de atorvastatina e estes medicamentos, e é recomendada avaliação clínica apropriada para garantir que a menor dose necessária de atorvastatina seja empregada (vide "Advertências e Precauções – Efeitos na musculatura esquelética" e "Interações Medicamentosas").

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A atorvastatina é geralmente bem tolerada. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Um banco de dados de 16.066 pacientes dos estudos de atorvastatina placebo-controlados (8.755 atorvastatina vs. 7.311 placebo) tratados por um período médio de 53 semanas, descontinuaram devido a eventos adversos 5,2% de pacientes recebendo atorvastatina e 4,0% dos pacientes recebendo placebo.
Os efeitos adversos mais frequentes (≥ 1%) que podem ser associados ao tratamento com atorvastatina, em pacientes participando de estudos clínicos placebo-controlados incluem:
Reação comum (> 1/100 e < 1/10):
Infecções e infestações: nasofaringite.
Distúrbios do metabolismo e nutricional: hiperglicemia.
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal: dor faringolaríngea, epistaxe.
Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dispepsia, náusea, flatulência.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgia, edema articular.
Laboratorial: alterações nas funções hepáticas, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados nos estudos placebo-controlados com atorvastatina:
Distúrbios psiquiátricos: pesadelo.
Distúrbios dos olhos: visão turva.
Distúrbios do ouvido e labirinto: tinido.
Distúrbios gastrintestinais: desconforto abdominal, eructação.
Distúrbios hepatobiliares: hepatite e colestase.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: urticária.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: fadiga muscular, cervicalgia.
Distúrbios gerais e condição do local de administração: mal-estar, febre.
Laboratorial: células brancas positivas na urina.
Nem todos os efeitos listados acima tiveram, necessariamente, uma relação de causalidade associada ao tratamento com atorvastatina.

Pacientes Pediátricos (idade entre 10 e 17 anos)
Os pacientes tratados com atorvastatina têm um perfil de efeitos adversos geralmente semelhantes ao dos pacientes tratados com placebo, as experiências adversas mais comuns observadas em ambos os grupos, independentemente da avaliação de causalidade, foram as infecções.

Experiência Pós-Comercialização
Na experiência pós-comercialização de atorvastatina os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:
Distúrbios hematológico e linfático: trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reações alérgicas (incluindo anafilaxia).
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento: ruptura do tendão.

Distúrbios do metabolismo e nutricional: aumento de peso.
Distúrbios do sistema nervoso: hipoestesia, amnésia, tontura, disgeusia.
Distúrbios gastrintestinais: pancreatite.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, rash bolhoso.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, miopatia necrosante autoimune, miosite, dor nas costas.
Distúrbios gerais e condição do local de administração: dor no peito, edema periférico, fadiga.

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

10. SUPERDOSE
Não há tratamento específico para superdose com atorvastatina. No caso de superdose, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme a necessidade. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve aumentar o clearance do medicamento significativamente.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.1119
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/03/2022.

bula-prof-546423-EMS-280322

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**No. do Expediente**	**Assunto**	**N° do Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
29/01/2016	1215090/16-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	--	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90, 100, 300, 450 ou 500 unidades.
03/08/2016	2145189/16-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90, 100, 300, 450 ou 500 unidades.
						- Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Interações Medicamentosas - Posologia e modo de usar	VPS	
07/12/2016	2569848/16-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	- Resultados de Eficácia - Posologia e modo de usar	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90, 100, 300, 450 ou 500 unidades.
17/04/2018	0297546/18-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	Dizeres Legais	VP	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90, 100, 300, 450 ou 500 unidades.
						3. Características Farmacológicas Dizeres Legais	VPS	
14/12/2018	1182559/18-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto	-	-	-	Dizeres Legais	VP	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90, 100, 300, 450 ou 500

		de Bula RDC 60/12				3. Características Farmacológicas Dizeres Legais	VPS	unidades.
12/02/2021	0576870/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 20, 30, 40, 60, 90, 100, 300, 450 ou 500 unidades.
-	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Embalagem contendo 20, 30, 40, 60, 90*, 100**, 300*, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar **Embalagem fracionável

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CICLOSPORINA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	45.992.062/0001-65	**Autorização**	1.00.583-3
Processo	25351.015736/0015	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	28/08/2000
Nome Comercial	CICLOSPORINA	**Registro**	105830234	**Vencimento do registro**	08/2025
Princípio Ativo	CICLOSPORINA			**Medicamento de referência**	SANDIMMUN NEORAL
Classe Terapêutica	AGENTE IMUNOSUPRESSOR			**ATC**	AGENTE IMUNOSUPRESSOR
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 50 ATIVA	1058302340014	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses
Princípio Ativo	CICLOSPORINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GERMED FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 45.992.062/0001-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 50 ATIVA	1058302340022	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Princípio Ativo	CICLOSPORINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GERMED FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 45.992.062/0001-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 50 ATIVA	1058302340030	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Princípio Ativo	CICLOSPORINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GERMED FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 45.992.062/0001-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	25 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1058302340049	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	50 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1058302340057	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1058302340065	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	25 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1058302340073	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	50 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1058302340081	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	100 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1058302340091	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

ciclosporina

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

cápsula mole

25, 50 ou 100 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
ciclosporina para microemulsão.
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES
Ciclosporina 25, 50 ou 100 mg. Embalagens contendo 20, 30 ou 50 cápsulas.

VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula gelatinosa mole de 25 mg contém:
ciclosporina .....25 mg
excipiente q.s.p* .....1 cáp
*álcool etílico, éter dietilenoglicol monoetílico, macrogol 6 ésteres, acetato de racealfatocoferol, óleo de rícino hidrogenado, gelatina, óxido de ferro preto, propilenoglicol, glicerol, dióxido de titânio, água purificada.

Cada cápsula gelatinosa mole de 50 mg contém:
ciclosporina .....50 mg
excipiente q.s.p* .....1 cap
*álcool etílico, éter dietilenoglicol monoetílico, macrogol 6 ésteres, acetato de racealfatocoferol, óleo de rícino hidrogenado, gelatina, propilenoglicol, glicerol, dióxido de titânio, água purificada.

Cada cápsula gelatinosa mole de 100 mg contém:
ciclosporina .....100 mg
excipiente q.s.p* .....1 cap
*****álcool etílico, éter dietilenoglicol monoetílico, macrogol 6 ésteres, acetato de racealfatocoferol, óleo de rícino hidrogenado, gelatina, óxido de ferro preto, propilenoglicol, glicerol, dióxido de titânio, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Indicações de transplantes
- Transplantes de órgãos sólidos

Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes alogênicos de rim, fígado, coração, coração-pulmão, pulmão ou pâncreas;
Tratamento da rejeição de transplantes em pacientes que receberam anteriormente outros agentes imunossupressores.

- Transplantes de medula óssea
Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes de medula óssea; Prevenção ou tratamento da doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD).

Indicações que não sejam relacionadas à transplante - Uveíte endógena
Uveíte intermediária ou posterior ativa que ameace a visão, de etiologia não infecciosa, quando a terapia convencional não der resultado ou causar efeitos colaterais inaceitáveis.
Tratamento de uveíte de Behçet com crises inflamatórias repetidas envolvendo a retina.

- Síndrome nefrótica
Síndrome nefrótica esteroide-dependente e esteroide-resistente, em adultos e crianças, causada por doenças glomerulares como nefropatia de lesões mínimas, glomeruloesclerose focal e segmentar ou glomerulonefrite membranosa.
A ciclosporina pode ser utilizada para induzir e manter remissões. Também pode ser usado para manter remissão induzida por esteroide, permitindo a retirada dos esteroides.

- Artrite reumatoide
Tratamento da artrite reumatoide ativa grave.
- Psoríase

Tratamento de pacientes com psoríase grave, nos quais a terapia convencional é ineficaz ou inadequada.
- Dermatite atópica
A ciclosporina é indicada a pacientes com dermatite atópica grave, quando for necessária terapia sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Indicações no caso de transplante

Transplante de órgãos sólidos [1]

A eficácia de ciclosporina foi demonstrada em 13 estudos globais que avaliaram o sucesso na taxa de transplantes utilizando ciclosporina em comparação a outros agentes imunossupressores. Foram realizados estudos clínicos em diversas regiões (Europa, Austrália e América do Norte). Alguns destes estudos incluíram uma avaliação de diferentes órgãos sólidos, incluindo transplante alogênico de rins, fígado, coração, coração-pulmão combinados, pulmão ou de pâncreas. Nos estudos clínicos realizados, a dose de ciclosporina utilizada nos pacientes submetidos a transplante variou de 10 a 25 mg/kg ao dia como dose inicial do tratamento e variou de 6 a 8 mg/kg ao dia como dose de manutenção (vide "Posologia e modo de usar").
Os estudos clínicos são apresentados nas Tabelas 1 a 5 a seguir.

- Transplante de rins e pâncreas

A Tabela 1 apresenta os estudos clínicos realizados principalmente em pacientes submetidos a transplante renal e a Tabela 2 apresenta os estudos clínicos realizados apenas em pacientes submetidos a transplante renal. A Tabela 1 também inclui os pacientes submetidos a transplante de pâncreas. Os estudos inclusos nestas tabelas confirmam que a ciclosporina administrada em combinação com esteroides é um tratamento eficaz no transplante renal. A sobrevida em um ano após enxerto aumentou significativamente nos pacientes tratados com ciclosporina em comparação à terapia controle.

Tabela 1 Transplante de órgãos sólidos – Estudos clínicos europeus e estudo clínico australiano

Número do Estudo/ País	Características do Estudo	Órgão (N)
Estudo Nº 1 Cambridge, RU	Centro único CsA vs. Histórico AZA+CS	Rim (63) Fígado (7) Pâncreas (10) Incluindo Rim/Pâncreas (7) Rim/Fígado (1) Pâncreas/Fígado (1)
Estudo Nº 2 Austrália	Centro único, randomizado CsA vs. AZA+CS+ALG	Rim (29 total; 14 Ciclosporina)
Estudo Nº 3 Europeu Estudo multicêntrico	Multicêntrico, randomizado CsA vs AZA+Pred	Rim (232 total; 117 Ciclosporina)
Estudo Nº 4 Suécia	Centro único; CsA (4 pacientes) CsA + Pred (16) vs. Controle histórico	Rim (20)
Estudo Nº 5 Finlândia	Multicêntrico CsA vs. AZA+MP vs. CsA IV+ MP	Rim (9) (32) (32)

RU: Reino Unido; CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; CS: corticosteroides; ALG: globulina antilinfócito; Pred: prednisona; MP: metilprednisolona; IV: intravenoso; N: número de pacientes.

Tabela 2 Transplante de órgãos sólidos – Estudos clínicos norte-americanos.

Número do Estudo País	Características do Estudo	Órgão (N)
Estudo Nº 2 EUA	Grupo I: CsA[a]+ TDD Grupo II:	Rim Grupo I: 12 Grupo II: 20
Número do Estudo País	Características do Estudo	Órgão (N)
	CsA[b] Grupo III: CsA[c] Todos os pacientes receberam CS	Grupo III: 34
Estudo Nº 5 EUA	CsA +baixa dose de Pred vs. AZA+ ATG	Rim (98 total; 47 CsA)
Estudo Nº 7 EUA	CsA + CS+ diuréticos vs. AZA+ CS+ diuréticos	Rim (27 total; 14 CsA)
Estudo Nº 15 EUA	Aberto, randomizado CsA+Pred vs. AZA+Pred	Rim (41 total; 21 CsA)
Canadense, Multicêntrico	Randomizado, CsA vs. AZA + CS	Rim (209 ; 103 CsA)

TDD: drenagem do ducto torácico; CsA: ciclosporina; CS: corticosteroides; Pred: prednisona; ATG: globulina antilinfócito; AZA: azatioprina; a CsA administrada em dose única no dia do transplante e posteriormente b. CsA administrada 2-30 dias antes do transplante, sem TDD c. CsA administrada em dose única no dia do transplante e posteriormente sem TDD.

Além dos estudos clínicos acima realizados em pacientes submetidos a transplante renal, foram realizados dois estudos para avaliação da segurança e da tolerabilidade da formulação de ciclosporina capsula. Estes 2 estudos (Tabela 3) em que ciclosporina concentrado para solução de infusão intravenosa foi convertido em ciclosporina cápsula em protocolos 1:1 mostraram, com base na concentração mínima em estado de equilíbrio estável, que doses de ciclosporina cápsula comparáveis às de ciclosporina concentrado para solução de infusão intravenosa levaram a maiores valores de $C_{máx}$ e AUC com ciclosporina cápsula em comparação a ciclosporina concentrado para solução de infusão intravenosa

Tabela 3 Estudos da segurança e tolerabilidade em transplante renal

Número do Estudo	Título, desenho	Número de pacientes
OLM 102	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado, paralelo, multicêntrico, sobre a segurança e tolerabilidade de ciclosporina cápsula em receptores de transplante renal ESTÁVEIS após mudança 1:1 de ciclosporina concentrado para solução de infusão intravenosa em comparação a pacientes que continuaram a utilizar ciclosporina concentrado par solução de infusão intravenosa Perfil farmacocinético	Total: 466 (373 passaram a usar ciclosporina cápsula) 45 pacientes
OLM 103	Estudo randomizado, controlado, duplo-cego, sobre a segurança e tolerabilidade de ciclosporina cápsula no transplante renal DE NOVO	Total de 86 pacientes (45 para ciclosporina cápsula)

ciclosporina concentrado para solução de infusão intravenosa, ciclosporina cápsula.

- Transplante hepático

No transplante hepático (vide Tabela 4), os estudos clínicos demonstraram que a taxa de sobrevida em um ano dos pacientes foi mais alta no grupo que recebeu ciclosporina do que nos controles históricos que estavam sob regimes imunossupressores prévios.

A maior parte dos treze óbitos foi atribuída a complicações cirúrgicas, a infecções agudas (que geralmente ocorreram imediatamente após o transplante e que, possivelmente, foram causadas por procedimentos em órgãos e para preservação) ou a recidiva da doença inicial.

Os episódios de rejeição aguda geralmente foram controlados ao se aumentar a administração de esteroides. Por outro lado, foram observados episódios de nefrotoxicidade que foram resolvidos com redução da dose de ciclosporina. Os estudos clínicos demonstraram que a terapia com ciclosporina e esteroides apresenta uma vantagem considerável em comparação à terapia padrão com azitromicina e esteroides.

Tabela 4 Transplante de órgãos sólidos – Estudos hepáticos.

Conservar em temperatura ambiente (Temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade

Número do Estudo País	Desenho	Órgão (N)	Pacientes/ Sobrevida após enxerto
Estudo Nº 4 EUA	Braço único CsA+CS vs. Controle Histórico Com TDD	Fígado (14)	71% (CsA) 32% (Controle histórico)
Estudo Nº 14 EUA	Braço único CsA +CS vs. Controle Histórico	Fígado 26 (17 adultos, 9 crianças)	64% versus 32% (Controle histórico)

CsA: ciclosporina; CS: corticosteroides; TDD: drenagem do ducto torácico

- Transplante cardíaco e cardíaco-pulmonar

No transplante cardíaco, os estudos clínicos demonstraram que as taxas de sobrevida em um ano e 18 meses dos pacientes foram significativamente mais altas nos pacientes tratados com ciclosporina do que nos pacientes do grupo controle. Dez dos 28 pacientes incluídos em transplante cardíaco não apresentaram episódios de rejeição após o transplante.

No transplante cardíaco-pulmonar, a taxa de sobrevida em um ano foi de 67% nos pacientes tratados com ciclosporina. Tanto em transplantes cardíacos quanto em transplantes cardíaco-pulmonares, os episódios de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade suspeitas foram controlados ao se reduzir a dose de ciclosporina. Infecções pulmonares sérias foram observadas e a maioria delas foi tratada com sucesso.

Os resultados dos estudos clínicos realizados nos pacientes submetidos a transplante cardíaco ou cardíaco-pulmonar estão resumidos na Tabela 5 a seguir:

Tabela 5 Transplante de órgãos sólidos - Estudos Cardíacos e Cardíacos-pulmonares

Número do Estudo País	Desenho	Órgão (N)	Sobrevida dos pacientes em 1 ano (%)
Estudo Nº 9 EUA	CsA+Pred+ ATG vs. Histórico (AZA+CS+ATG)	Coração (28) Coração/Pulmão (6)	76% vs. 62% 67%
Estudo Nº 99 EUA	Piloto CsA + Pred	Coração (12)	67%

CsA: ciclosporina; Pred: prednisona; ATG: globulina antitimócito; AZA: azatioprina.

- Transplante de medula óssea [2]

A eficácia de ciclosporina (na forma farmacêutica convencional) em receptores de transplante de medula óssea (BMT) foi demonstrada em oito estudos realizados na Europa e nos EUA com um total de 227 pacientes. Foram realizados sete estudos para a prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) e um estudo para o tratamento da GVHD aguda. Cinco centros europeus (UE 1-5) e um centro dos EUA (EUA Nº 6) realizaram estudos não randomizados “abertos” para a prevenção da GVHD. Um estudo randomizado (EUA Nº 3) foi

realizado para a prevenção da GVHD e um estudo randomizado (EUA N° 11) foi realizado para o tratamento da GVHD aguda. Seis pacientes no estudo (EUA Nº 6) receberam ciclosporina na tentativa de reverter a GVHD aguda e grave estabelecida (Grau III-IV). Estes pacientes não receberam tratamento anterior com ciclosporina e a GVHD foi resistente a outras terapias. Os resultados destes estudos foram comparados a estudos da terapia com metotrexato (MTX) na prevenção da GVHD (controles históricos nos estudos abertos) e a um estudo da terapia com esteroides no tratamento da GVHD. Estes estudos continham 227 pacientes: 204 pacientes haviam recebido BMT e haviam recebido tratamento para profilaxia da GVHD e 23 pacientes haviam recebido tratamento para a GVHD estabelecida. No total, havia 20 pacientes com incompatibilidade ao HLA nestes estudos.
A dose de ciclosporina variou-nos diferentes estudos. A dose habitual para a prevenção da GVHD era de 12,5 mg/kg/dia. Contudo, diversos centros europeus iniciaram com uma dose mais alta (20-25 mg/kg/dia) durante os primeiros dias e, então, reduziram a dose gradualmente para 12,5 mg/kg/dia. A maioria dos centros manteve a dose inalterada e a reduziram após vários meses, geralmente descontinuando a dose após 4-6 meses. A dose de ciclosporina utilizada para o tratamento da GVHD foi de aproximadamente 15 mg/kg/dia. Esta dose foi reduzida gradualmente com o passar do tempo e foi descontinuada em cerca de 6 meses. Na maioria das vezes, ciclosporina era administrada uma ou duas vezes ao dia, porém, em um centro, ela era administrada três vezes ao dia. Na maioria dos estudos, caso a formulação I.V. da ciclosporina fosse utilizada, ela era administrada a cerca de 1/3 da dose oral.
Os resultados de eficácia nos estudos europeus demonstraram uma redução da gravidade e talvez da frequência da GVHD, com uma sobrevida de um ano para todos os pacientes que receberam ciclosporina e com enxertos compatíveis em aproximadamente 70% dos casos. Para os controles históricos tratados com MTX, o número foi de apenas 52% para uma sobrevida de um ano. Ocorreu óbito associado à GVHD em apenas 10/132 pacientes (8%), uma taxa muito menor do que a observada anteriormente com uso de MTX em enxertos compatíveis (fatal em >25% dos casos). Os resultados de eficácia dos estudos realizados nos EUA corroboram os resultados de eficácia de estudos europeus e demonstram que a ciclosporina é, no mínimo, tão eficaz quanto e provavelmente superior à terapia com MTX na prevenção da GVHD no BMT, com um tempo significativamente mais rápido para o enxerto e um risco relativo de 50% de desenvolvimento da GVHD maior do que Grau II ou III (p=N.S.). O estudo EUA Nº 6 também demonstrou que a ciclosporina reverteu a GVHD aguda e severa (Grau III-IV) estabelecida nos pacientes que não receberam tratamento anterior com ciclosporina e resistentes a outras terapias.

Indicações não relacionadas a transplante
- Uveíte endógena, incluindo uveíte de Behçet [3]
A eficácia da ciclosporina foi demonstrada em 11 estudos não controlados abertos da Europa, dos EUA, do Japão, da África e da Ásia, incluindo 242 pacientes com uveíte endógena, sendo que na maioria destes pacientes a terapia convencional falhou ou causou eventos adversos inaceitáveis. Em 4 estudos controlados mascarados de Israel, do Japão, dos Países Baixos e dos EUA, 202 pacientes foram designados randomicamente para receber ciclosporina (97 pacientes) ou terapia convencional – prednisolona, clorambucil, colchicina – (92 pacientes) ou placebo (13 pacientes). Dos 339 pacientes tratados com ciclosporina, 161 receberam o diagnóstico de uveíte de Behçet e os outros 178 receberam, predominantemente, o diagnóstico de uveíte intermediária ou posterior de etiologia não infecciosa. Havia 201 pacientes do sexo masculino e 138 do sexo feminino; a idade média foi de 35,8 anos. A maioria dos pacientes que recebiam ciclosporina receberam uma dose de reforço inicial de 5 a 10 mg/kg/dia, seguida por uma redução da dose de acordo com a atividade inflamatória ocular e com a tolerabilidade. Melhora da acuidade visual desde o basal foi o desfecho primário utilizado mais comumente no programa clínico, e a incidência de ataques oculares foi utilizada para a uveíte de Behçet. Mais de 60% dos pacientes tratados com ciclosporina apresentaram melhora na acuidade visual desde o basal em comparação à melhora em 3 e 6 meses após o início da terapia com ciclosporina. O fator limitante inicial para a melhora na acuidade na maioria dos outros 40% foram as alterações irreversíveis que ocorreram durante o processo da doença antes do início da terapia com ciclosporina. A incidência de ataques oculares em pacientes com uveíte de Behçet foi significativamente reduzida (p=0,001) nos pacientes tratados com ciclosporina em comparação aos pacientes tratados com colchicina.

- Síndrome nefrótica [4]
A eficácia de ciclosporina (na forma farmacêutica convencional) foi demonstrada em quatro estudos randomizados controlados e 5 estudos não controlados. Os resultados clínicos desses nove estudos clínicos foram analisados ao se reunir dados de todos os estudos (controlados e não controlados). Dois estudos multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo (9515 e 9516) e um estudo multicêntrico para comparar a ciclosporina e a ciclofosfamida em pacientes com resistência a esteroides (9508) tiveram de ser interrompidos prematuramente devido à falta de pacientes adequados que concordaram em receber placebo ou um agente citostático.

Uma coleta retrospectiva dos dados de pacientes tratados com ciclosporina foi realizada em um estudo intitulado OL 03. Os pacientes adultos e pediátricos incluídos nestes estudos eram predominantemente resistentes ou dependentes de esteroides ou pacientes com sinais de toxicidade de esteroides que necessitavam de tratamento alternativo. Os estudos controlados incluíram 47 pacientes dos quais 43 eram crianças (definidos como pacientes com até 16 anos de idade). Estes pacientes apresentavam glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), nefropatia com alteração mínima (LGM) e glomerulonefrite membranosa (GM) e eram dependentes ou resistentes a esteroides. Outros 24 pacientes adultos com nefropatia por IgA (uma entidade que pode apresentar síndrome nefrótica, muito comum em pacientes de origem asiática) também foram estudados. Os estudos compararam a ciclosporina com ciclofosfamida (OL9511), clorambucil (OL9505), placebo (OL9509) ou "nenhum tratamento" ou tratamento paliativo (OL9510). Os estudos não controlados estudaram 361 pacientes adultos e 178 pacientes pediátricos (1-17 anos) com GESF, LGM e síndrome nefrótica com GM e que eram dependentes ou resistentes a esteroides. Outros 9 pacientes adultos e 27 pediátricos com formas de GESF que apresentavam recidiva com frequência e síndrome nefrótica com LGM foram estudados.

Dos 9 estudos descritos neste documento, sete incluíram pacientes pediátricos com 1 a 17 anos de idade. Um estudo controlado (OL9505) e um estudo não controlado (OL9504) foram realizados exclusivamente na população pediátrica.
No total, 398 crianças (319 tratadas com ciclosporina) foram incluídas nestes estudos.
Os resultados de eficácia e segurança dos estudos realizados com crianças foram semelhantes aos da população adulta.
A maioria dos pacientes dependentes de esteroides atingiu remissão completa. A eliminação da ciclosporina é afetada pela idade dos pacientes. Os pacientes pediátricos eliminam o medicamento mais rapidamente do que os adultos com base no peso corporal. Assim, os pacientes pediátricos precisam de doses mais altas de ciclosporina por quilograma do peso corporal para atingir concentrações séricas do medicamento semelhantes às observadas em adultos (vide "Posologia e modo de usar").

- Artrite reumatoide [5]
A eficácia de ciclosporina no tratamento da artrite reumatoide grave foi avaliada em 5 estudos clínicos que envolveram 728 pacientes tratados com ciclosporina e 273 pacientes tratados com placebo.

Um resumo dos resultados é apresentado para as taxas de "responsivos" por grupo de tratamento, sendo que um responsivo é definido como um paciente que concluiu o estudo com uma melhora de 20% nas contagens de articulações sensíveis e inchadas e uma melhora de 20% em 2 de 4 taxas globais do investigador, globais do paciente, incapacidade e velocidade de hemossedimentação (VHS) para os Estudos 651 e 652 e em 3 de 5 taxas globais do investigador, global do paciente, incapacidade, escala analógica visual de dor e VHS para os Estudos 2008, 654 e 302.

O estudo 651 incluiu 264 pacientes com artrite reumatoide ativa com, no mínimo, 20 articulações envolvidas, os quais apresentaram falha em pelo menos um importante medicamento para AR, utilizando uma randomização em uma proporção 3:3:2 para um dos três grupos a seguir: (1) ciclosporina a uma dose de 2,5-5 mg/kg/dia, (2) metotrexato a uma dose de 7,5-15 mg/semana, ou (3) placebo. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 3,1 mg/kg/dia. Vide Figura 1.

O estudo 652 incluiu 250 pacientes com AR ativa com > 6 articulações dolorosas ou inchadas ativas e que apresentaram falha em pelo menos um importante medicamento para AR. Os pacientes foram randomizados utilizando uma randomização em uma proporção 3:3:2 para 1 dos 3 braços de tratamento a seguir: (1) 1,5-5 mg/kg/dia de ciclosporina, (2) 2,5-5 mg/kg/dia de ciclosporina, e (3) placebo. A duração do tratamento era de 16 semanas. A dose média de ciclosporina para o grupo 2 na última visita era de 2,92 mg/kg/dia. Vide Figura 1.

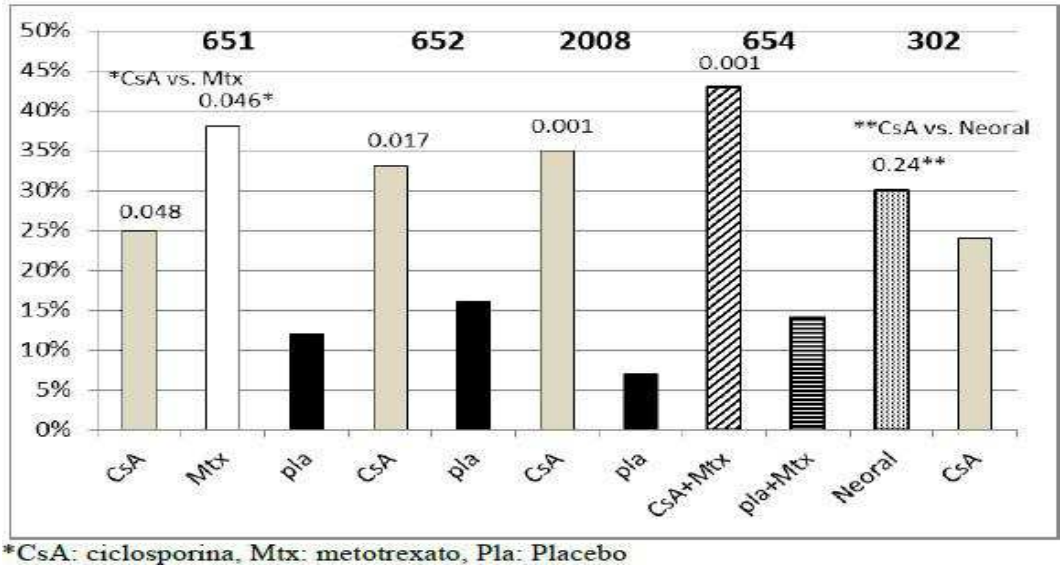
O estudo 2008 incluiu 144 pacientes com AR ativa com > 6 articulações ativas e que apresentaram falha no tratamento com aspirina e sais de ouro ou penicilina. Os pacientes foram randomizados para 1 de 2 grupos de tratamento: (1) 2,5-5 mg/kg/dia de ciclosporina com ajustes após o primeiro mês para atingir um nível alvo mínimo e (2) placebo. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 3,63 mg/kg/dia. Vide Figura 1.

O estudo 654 incluiu 148 pacientes que permaneceram com contagens de 6 ou mais articulações ativas apesar do tratamento com as doses máximas toleradas de metotrexato por, no mínimo, três meses. Os pacientes continuaram a utilizar sua dose atual de metotrexato e foram randomizados para receber, adicionalmente, um dos medicamentos a seguir: (1) 2,5 mg/kg/dia de ciclosporina com aumentos de dose de 0,5 mg/kg/dia nas

semanas 2 e 4, caso não houvesse evidência de toxicidade, e aumentos de 0,5 mg/kg/dia nas semanas 8 e 16 caso ocorresse uma redução < 30% na contagem de articulações ativas sem nenhuma toxicidade significativa; reduções da dose podiam ser realizadas a qualquer momento no caso de toxicidade ou (2) placebo. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 2,8 mg/kg/dia (faixa: 1.3-4.1). Vide Figura 1.

O estudo 302 incluiu 299 pacientes com AR ativa severa, sendo que 99% destes apresentavam intolerância ou não eram responsivos a no mínimo um importante medicamento para AR utilizado anteriormente. Os pacientes foram randomizados para 1 de 2 grupos de tratamento: (1) ciclosporina microemulsão e (2) ciclosporina (na forma farmacêutica convencional). Os dois grupos iniciavam com uma dose de 2,5 mg/kg/dia, a qual era aumentada após 4 semanas no caso de ineficácia, sendo que os aumentos eram de 0,5 mg/kg/dia a no máximo 5 mg/kg/dia. A dose era reduzida a qualquer momento no caso de toxicidade. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 2,91 mg/kg/dia (faixa: 0,72-5,17) para ciclosporina microemulsão e 3,27 mg/kg/dia (faixa: 0,73-5,68) para ciclosporina (na forma farmacêutica convencional). Vide Figura 1.

Figura 1 Eficácia da ciclosporina no tratamento de artrite reumatoide severa em 5 estudos clínicos (651, 652, 2008, 654 e 302)



*CsA: ciclosporina, Mtx: metotrexato, Pla: Placebo

- Psoríase [6]

A eficácia da ciclosporina foi demonstrada em 1.270 pacientes com psoríase grave em 13 estudos clínicos. Três principais estudos duplo-cegos, controlados por placebo e que incluíram um total de 296 pacientes, dentre os quais 199 foram tratados com ciclosporina e 97 com placebo, foram realizados durante um período de tratamento de 12-16 semanas (Estudos US299, US501 e US502); estudos menores controlados por placebo (Estudos OL8002, OL8003, OL8006 e CyA40) e que incluíram 105 pacientes, dos quais 53 foram tratados com ciclosporina e 52 com placebo, apoiaram o uso a curto prazo. Dois estudos amplos (Estudos OL8013 e OL8014) e que incluíram 405 pacientes, dos quais 192 foram tratados com ciclosporina e 38 com etretinato, forneceram informações sobre a eficácia, a segurança e a tolerabilidade a longo prazo de diferentes doses de ciclosporina. As duas formulações de ciclosporina foram comparadas diretamente em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego que incluiu 309 pacientes (Estudo OLP302), corroborado por um estudo menor de PK que incluiu 39 pacientes (estudo N101) e por um estudo de investigação (Estudo OL8095) em que a formulação de microemulsão foi administrada intermitentemente a 41 pacientes.

Os pacientes tratados no programa clínico eram adultos com psoríase grave, nos quais a terapia convencional foi ineficaz ou inapropriada. Diversas medições primárias de eficácia foram utilizadas nos estudos clínicos, ou seja, as pontuações de avaliação geral e global avaliadas pelos investigadores, o tempo até a recidiva, a avaliação da área de superfície corporal (ASC), a avaliação do índice da área e severidade da psoríase (pontuação PASI).

Os resultados de uma análise agrupada dos 3 principais estudos duplo-cegos e controlados por placebo (Estudos US299, US501 e US502) apresentaram uma redução de, no mínimo, 75% no PASI numa faixa que variou de 76% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 3 mg/kg/dia a 100% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 7,5 mg/kg/dia, sendo que 83% dos pacientes foram tratados com 5 mg/kg/dia. O maior percentual de

pacientes no grupo que recebeu placebo foi de 4%. Os resultados da análise agrupada de outros estudos (Estudos 8002, 8003, 8006, CyA-40, 8013 e 8014) revelaram uma redução de, no mínimo, 75% no PASI em 55% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia a 87% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 5 mg/kg/dia. Foi observada uma redução de, no mínimo, 75% no PASI em 72% dos 152 pacientes tratados com ciclosporina para microemulsão e em 62% dos 156 pacientes tratados com ciclosporina (Estudo OLP302); nos dois braços de tratamento, a dose inicial foi de 2,5 mg/kg/dia.

- Dermatite atópica [7]
A eficácia da ciclosporina sobre a dermatite atópica grave foi demonstrada em 2 estudos cruzados prospectivos, duplocegos e controlados por placebo realizados durante um período de tratamento de 8 semanas (SIM 79 e SIM 80) e em um estudo duplo-cego e controlado por placebo durante um período de tratamento de 6 semanas (SIM 24). Uma dose de 5 mg/kg ao dia foi utilizada no decorrer destes três estudos. Três outros estudos abertos não controlados (SIM AD01, SIM AD02 e OL10085), um estudo randomizado e controlado para a determinação da dose (SIM AD 5-4-3/3-4-5) e um estudo de centro único (SIM SF04) foram realizados para examinar as taxas de recidiva após a retirada da ciclosporina ou para avaliar os efeitos da terapia a longo prazo e de diferentes estratégias de dose.

Em um destes estudos (SIM SF04) foram administrados 5 mg/kg ao dia do medicamento durante 6 semanas e, então, as taxas de recidiva foram observadas durante outras 6 semanas; os pacientes que apresentaram recidiva receberam um segundo ciclo de ciclosporina e foram monitorados novamente quanto à ocorrência de recidiva. Nos estudos a longo prazo (SIM AD02, OL 10085, SIM AD 5-4-3/3-4-5), a dose de ciclosporina foi ajustada de acordo com a resposta e com os efeitos colaterais. Em diversos estudos abertos, os pacientes iniciaram sob uma baixa dose de ciclosporina (2,5-3,0 mg/kg/dia), a qual era ajustada caso fosse necessário. Em todos os estudos clínicos, com exceção do OL 10901 em que foi utilizada microemulsão de ciclosporina, foi utilizada a formulação de ciclosporina baseada em óleo. No total, 376 pacientes foram incluídos nestes 9 estudos; 296 pacientes foram tratados com ciclosporina, 23 com placebo e 57 com ciclosporina e placebo nos dois estudos cruzados (SIM 79, SIM 80). No total, 259 pacientes foram tratados com ciclosporina a curto prazo (89 durante 6 semanas e 170 durante 8 semanas); 117 pacientes foram envolvidos em estudos a longo prazo, sendo que 100 deles foram tratados por no mínimo 12 meses. Os pacientes tratados no programa clínico eram adultos com dermatite atópica grave e em quem a terapia convencional foi ineficaz ou inapropriada. Nos estudos controlados e na maioria dos estudos abertos, as medições primárias de eficácia foram sobre a área de envolvimento cutâneo e a gravidade da doença cutânea. Outras medições incluíram as pontuações de coceira e de perda de sono. Os resultados dos estudos controlados por placebo (SIM 79, SIM 80 e SIM 24) demonstraram que a ciclosporina foi eficaz na maioria dos pacientes com dermatite atópica grave; apenas 5 dos 80 pacientes tratados com ciclosporina nestes estudos não responderam à terapia. Os resultados dos estudos a longo prazo mostraram que a eficácia podia ser mantida utilizando-se doses menores que 5 mg/kg ao dia ao longo destes estudos, embora seja difícil avaliar os efeitos da evolução natural da doença nos resultados a longo prazo. No estudo SIM SF04, 43% e 52% dos pacientes apresentaram recidiva 2 semanas após a interrupção do primeiro e do segundo ciclo da terapia com ciclosporina, respectivamente; a taxa de recidiva aumentou para 71 e 87% após 6 semanas, respectivamente.

Referências Bibliográficas
1. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Solid organ transplantation, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
2. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Bone Marrow transplantation, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
3. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Endogenous uveitis. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
4. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Nephrotic syndrome, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
5. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Rheumatoid arthritis, section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
6. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Psoriasis, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).

7. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Atopic dermatitis, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Princípio ativo

A ciclosporina, baseada no princípio de microemulsão, reduz a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos e proporciona linearidade entre a dose e a exposição à ciclosporina, com um perfil de absorção mais consistente e menor influência da ingestão concomitante de alimentos. A formulação é um pré-concentrado para microemulsão com a qual se observou em estudos farmacocinéticos e clínicos, que a correlação entre a concentração e a exposição à ciclosporina é muito maior quando a ciclosporina é administrada como ciclosporina para microemulsão do que como ciclosporina (na forma farmacêutica convencional). A formação da microemulsão ocorre na presença de água, tanto na forma de bebida como na de fluido gástrico.
Grupo farmacoterapêutico: agente imunossupressor, inibidor de calcineurina (código ATC L04A D01).

Mecanismo de ação / farmacodinâmica

A ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A) é um polipeptídio cíclico que contém 11 aminoácidos. É um potente agente imunossupressor que prolonga a sobrevida de transplantes alogênicos de pele, coração, rins, pâncreas, medula óssea, intestino delgado ou pulmão em animais. Diversos estudos sugerem que a ciclosporina inibe o desenvolvimento das reações de células mediadoras, incluindo-se imunidade a aloenxertos, hipersensibilidade cutânea tardia, encefalomielite alérgica experimental, artrite por adjuvante de Freund, doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) e também produção de anticorpos dependentes de célula T. No nível celular, inibe a produção e a liberação de linfocinas, inclusive a interleucina-2 (fator de crescimento de células T, TCGF). Ao que parece, a ciclosporina bloqueia os linfócitos durante a fase G0 ou fase G1 do ciclo celular e inibe a liberação de linfocinas, desencadeada por antígenos, pelas células T ativadas.

Todas as evidências sugerem que a ciclosporina atua especificamente e de maneira reversível nos linfócitos. Ao contrário dos agentes citostáticos, a ciclosporina não deprime a hematopoiese e não tem efeito algum sobre a função das células fagocitárias. Os pacientes tratados com ciclospórina são menos propensos a infecções do que aqueles tratados com outro tipo de terapia imunossupressora. Realizaram-se com sucesso, no ser humano, transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos, usando-se ciclosporina para prevenir e tratar a rejeição e a GVHD. A ciclosporina foi usada com sucesso em ambos os casos de vírus positivo ou negativo para a Hepatite C em receptores de transplante de fígado. Foram também constatados efeitos benéficos da terapia com ciclosporina em diversas afecções consideradas ou reconhecidas como de origem autoimune.

Farmacocinética

Quando se administra ciclosporina, proporciona-se melhoria da linearidade da dose na exposição à ciclosporina (AUC_B), perfil de absorção mais consistente e menos influência da ingestão concomitante de alimentos e do ritmo diurno, em comparação com ciclosporina (na forma farmacêutica convencional). Essas propriedades combinadas produziram variabilidade intrapaciente mais baixa na farmacocinética da ciclosporina e correlação mais forte entre a concentração mínima e a exposição total
(AUC_B). Como consequência dessas vantagens adicionais, o horário de administração da ciclosporina e precisa mais levar em consideração o horário das refeições. Além disso, ciclosporina para microemulsão produz uma exposição mais uniforme à ciclosporina durante todo o dia e de um dia para outro, no esquema de manutenção. Os dados disponíveis indicam que após uma conversão 1:1 de ciclosporina (na forma farmacêutica convencional) para ciclosporina para microemulsão, as concentrações mínimas no sangue total são comparáveis, permanecendo, portanto, na margem do nível terapêutico mínimo desejado. Em comparação com ciclosporina na forma farmacêutica convencional (com um pico de concentração plasmática atingido entre 1 a 6 horas), ciclosporina para microemulsão é absorvida mais rapidamente (produzindo um tmáx médio 1 hora antes e uma Cmáx média 59% mais elevada) e apresenta, em média, biodisponibilidade 29% superior.

A ciclosporina distribui-se amplamente fora do volume sanguíneo. No sangue, 33% a 47% estão presentes no plasma, 4% a 9% nos linfócitos, 5% a 12% nos granulócitos e 41% a 58% nos eritrócitos. No plasma, aproximadamente 90% estão ligados às proteínas, principalmente lipoproteínas.

A ciclosporina é extensivamente biotransformada em aproximadamente 15 metabólitos, não havendo uma via metabólica principal única. A eliminação é principalmente biliar e somente 6% da dose oral é excretada na urina; somente 0,1% é excretada na urina, na forma não alterada.

Existe uma alta variabilidade de dados registrados sobre a meia-vida terminal da ciclosporina, conforme o método de ensaio aplicado e a população-alvo. A meia-vida terminal oscilou entre 6,3 horas em voluntários sadios e 20,4 horas em pacientes com doença hepática grave (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

População especial
- Insuficiência renal
Em um estudo realizado em pacientes com insuficiência renal terminal, após uma infusão intravenosa de 3,5 mg/kg durante 4 horas, resultou em nível sanguíneo médio do pico de 1.800 ng/mL (intervalo de 1.536 a 2.331 ng/mL). O volume médio de distribuição (Vdss) foi de 3,49 L/kg e o clearance (depuração) sistêmico foi 0,369 L/h/kg. Este clearance sistêmico (0,369 L/h/kg) foi de aproximadamente dois terços do clearance sistêmico médio (0,56 L/h/kg) em pacientes com rins funcionando normalmente. A insuficiência renal não teve efeito significativo na eliminação da ciclosporina.

- Insuficiência hepática
Em um estudo realizado em pacientes com doença grave do fígado com cirrose comprovada por biópsia, a meia-vida terminal foi de 20,4 horas (intervalo entre 10,8 a 48,0 horas em comparação com 7,4 a 11,0 horas em indivíduos sadios).

Dados de segurança pré-clínicos
A ciclosporina não apresentou evidências de efeitos mutagênicos e teratogênicos em teste padrão de sistemas com aplicação oral (doses orais diárias de até 17 mg/kg em ratos e até 30 mg/kg em coelhos). Em doses tóxicas (doses orais diárias em ratos de 30 mg/kg e em coelhos de 100 mg/kg), a ciclosporina se mostrou embriotóxica e fetotóxica conforme indicado pelo aumento pré-natal e pós-natal de mortalidade e pela redução do peso fetal, juntamente com relatos de retardo do desenvolvimento esquelético.

Em dois estudos publicados, coelhos expostos a ciclosporina in utero (10 mg/kg/dia subcutâneo) demonstraram redução no número de néfrons, hipertrofia renal, hipertensão sistêmica e progressiva insuficiência renal até 35 semanas de idade.

Ratas grávidas que receberam 12 mg/kg/dia de ciclosporina intravenosa (duas vezes a dose intravenosa humana recomendada) tiveram fetos com incidência aumentada de defeito no septo ventricular.

Estes achados não foram demonstrados em outras espécies e a relevância destes para humanos é desconhecida. Estudos carcinogênicos foram feitos em machos e fêmeas de ratos e camundongos. No estudo de 78 semanas, em camundongos, com doses de 1, 4 e 16 mg/kg/dia, a evidência estatisticamente significativa foi a tendência de linfomas linfocíticos em fêmeas e a incidência de carcinomas hepatocelulares em machos, com a dose intermediária, excedeu significativamente o valor do grupo controle. No estudo de 24 meses conduzido em ratos, com doses diárias de 0,5, 2 e 8 mg/kg, a incidência de adenomas de células das ilhotas pancreáticas, com dose baixa, excedeu significativamente a do grupo controle. Os carcinomas hepatocelulares e adenomas das ilhotas pancreáticas não apresentaram relação com a dose.
Em estudos com ratos machos e fêmeas, não se observaram efeitos adversos na fertilidade.
A ciclosporina não pareceu ser mutagênica/genotóxica no teste de Ames, no teste V79-HGPRT, nos testes de micronúcleos em camundongos e hamsters chineses, aberrações cromossômicas na medula óssea de hamsters chineses, dominância letal em camundongos e no teste de reparação de DNA em esperma de camundongos tratados. Um estudo que analisou a troca de cromátides-irmãs (SCE - sister cromatide exchange) induzidas pela ciclosporina, usando-se linfócitos humanos in vitro, indicou efeitos positivos (isto é indução de SCE) com concentrações altas neste sistema.

O aumento da incidência de neoplasia é umas das complicações reconhecidas da imunossupressão em receptores de órgãos transplantados. As formas mais comuns de neoplasmas são os linfomas não-Hodgkin e o carcinoma de pele. O risco de neoplasia durante o tratamento com ciclosporina é mais alto do que o normal na população saudável, mas similar à dos pacientes que recebem outras terapias imunossupressoras. Também foi demonstrado que a redução ou descontinuação da terapia imunossupressora pode ocasionar a regressão das lesões.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A ciclosporina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à ciclosporina ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Todas as indicações

Supervisão médica

A ciclosporina deve ser prescrita somente por médicos com experiência em terapia imunossupressora e que possam proporcionar acompanhamento adequado, inclusive exame físico completo regular, aferição da pressão arterial e controle dos parâmetros de segurança laboratoriais. Os receptores de transplante que estão recebendo o medicamento devem ser monitorados em locais com laboratório adequado e recursos médicos de apoio. O médico responsável pela terapia de manutenção deve receber informação completa para o acompanhamento do paciente.

Linfomas e outras malignidades

Como outros imunossupressores, a ciclosporina aumenta o risco de desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, particularmente as da pele. O aumento do risco parece estar mais relacionado com o grau e a duração da imunossupressão do que com o uso de agentes específicos. Assim, um esquema terapêutico contendo múltiplos imunossupressores (inclusive ciclosporina) deve ser utilizado com cuidado uma vez que pode levar a distúrbios linfoproliferativos e tumores de órgãos sólidos, alguns com relatos de evolução fatal (vide "Reações adversas"). Em virtude do risco potencial de malignidade cutânea, pacientes em tratamento com ciclosporina devem ser alertados para evitar a exposição excessiva à luz ultravioleta.

Infecções

Assim como outros imunossupressores, a ciclosporina predispõe o paciente ao desenvolvimento de uma variedade de infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais, frequentemente com patógenos oportunistas. A ativação de infecções de poliomavírus latentes que podem causar nefropatia associada a poliomavírus (PVAN), principalmente nefropatia de vírus BK (BKVN) ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada ao vírus JC foi observada em pacientes que receberam ciclosporina. Essas condições são geralmente relacionadas a uma carga total alta de imunossupressores e devem ser consideradas em um diagnóstico diferencial em pacientes imunossuprimidos com função renal deteriorada ou sintomas neurológicos. Casos graves e/ou fatais foram relatados. Estratégias preventivas e terapêuticas efetivas devem ser utilizadas particularmente em pacientes em terapia imunossupressora múltipla por período prolongado (vide "Reações adversas").

Nefrotoxicidade aguda e crônica

Como complicação frequente e potencialmente séria, pode ocorrer aumento de creatinina e ureia sérica durante as primeiras semanas de tratamento com ciclosporina. Essas alterações funcionais são dose-dependentes e reversíveis, respondendo em geral à redução da dose. Durante o tratamento prolongado, alguns pacientes podem desenvolver alterações estruturais nos rins (por exemplo, hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial) que, em pacientes de transplante renal, devem ser diferenciadas das alterações causadas por rejeição crônica (vide "Reações adversas").

O monitoramento cuidadoso dos parâmetros adequados para se avaliar a função renal é necessário. Valores anormais podem necessitar de redução da dose (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas").

Hepatotoxicidade e lesões no fígado

A ciclosporina também pode causar aumentos dose-dependentes e reversíveis da bilirrubina sérica e das enzimas hepáticas (vide "Reações adversas"). Há relatos pós-comercialização solicitados e espontâneos de hepatotoxicidade e lesão hepática, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática em pacientes tratados com ciclosporina. A maioria dos relatos incluíram pacientes com comorbidades significativas, condições subjacentes e outros fatores de confusão incluindo complicações infecciosas e medicações concomitantes com potencial hepatotóxico. Em alguns casos, principalmente em pacientes transplantados, resultados fatais têm sido relatados (vide "Reações adversas").

O monitoramento cuidadoso dos parâmetros adequados para avaliar a função hepática é necessário. Valores anormais podem necessitar de redução da dose (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas").

Idosos

A função renal dos pacientes idosos deve ser monitorada com atenção especial.

Monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes transplantados

Quando ciclosporina é utilizada em pacientes transplantados, o monitoramento de rotina dos níveis sanguíneos de ciclosporina é uma importante medida de segurança (vide "Posologia e modo de usar"). Para monitorar os

níveis de ciclosporina no sangue total, dá-se preferência ao uso do anticorpo monoclonal específico (medida do fármaco inalterado), embora se possa igualmente usar o método HPLC que também mede o fármaco inalterado. Quando se usar plasma ou soro, deve-se seguir um protocolo de separação padrão (tempo e temperatura).

Para a monitoração inicial dos pacientes de transplante hepático deve-se usar o anticorpo monoclonal específico ou fazer determinações paralelas, usando-se o anticorpo monoclonal específico e o anticorpo monoclonal não específico para garantir-se uma posologia que proporcione imunossupressão adequada.
Deve-se lembrar também que a concentração de ciclosporina no sangue, plasma ou soro é apenas um dos muitos fatores que contribuem para o estado clínico do paciente. Os resultados, portanto, serviriam somente como orientação para a terapia, no contexto de outros parâmetros laboratoriais e clínicos (vide "Posologia e modo de usar").

Hipertensão
É necessário o controle regular da pressão arterial durante o tratamento com ciclosporina; no caso de desenvolvimento de hipertensão, deve-se instituir tratamento anti-hipertensivo adequado (vide "Reações adversas"). Deve-se dar preferência a um agente anti-hipertensivo que não interfira na farmacocinética da ciclosporina, por exemplo o isradipino (vide "Interações medicamentosas").

Aumento de lipídios sanguíneos
Como observou-se que a ciclosporina induz a um leve aumento reversível dos lipídios sanguíneos, aconselha-se a realização de determinações de lipídios antes do tratamento e após o primeiro mês de terapia. Caso se observe aumento dos lipídios, deve-se considerar redução da dose e/ou restrição de gorduras na dieta (vide "Reações adversas").

Hipercalemia
A ciclosporina aumenta o risco de hipercalemia, especialmente em pacientes com disfunção renal (vide "Reações adversas"). Também é necessário cautela quando ciclosporina é coadministrada com fármacos poupadores de potássio (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II) e fármacos contendo potássio bem como em pacientes com dieta rica em potássio (vide "Interações medicamentosas"). O controle dos níveis de potássio nestas situações é recomendável.

Hipomagnesemia
A ciclosporina aumenta o clearance (depuração) do magnésio. Isso pode levar a hipomagnesemia sintomática, especialmente no período peri-transplante (vide "Reações adversas"). O controle dos níveis séricos de magnésio é, portanto, recomendado no período peri-transplante, particularmente na presença de sintomas/sinais neurológicos. Se necessário, deve ser administrada uma suplementação de magnésio.

Hiperuricemia
É necessário cuidado ao se tratar pacientes com hiperuricemia (vide "Reações adversas").

Vacinas de vírus vivo-atenuado
Durante o tratamento com ciclosporina, a vacinação pode ser menos eficiente; o uso de vacinas de vírus vivo-atenuado deve ser evitado (vide "Interações medicamentosas").

Interações
Deve-se ter cautela quando da coadministração de lercanidipino com ciclosporina (vide "Interações medicamentosas").
A ciclosporina pode aumentar os níveis sanguíneos de medicações concomitantes que são substratos para transportador de efluxo da glicoproteína-P ou ânions orgânicos transportadores de proteínas (AOTP), tais como alisquireno, dabigatran ou bosentana. A coadministração de ciclosporina com alisquireno não é recomendada. A coadministração de ciclosporina com dabigatran ou bosentana deve ser evitada. Essas recomendações são baseadas no impacto clínico potencial (vide "Interações medicamentosas").

Excipientes especiais: álcool etílico
O conteúdo de álcool etílico (vide "Composição") deve ser levado em consideração quando o medicamento é administrado a grávidas ou mulheres que estejam amamentando, em pacientes que apresentam problemas no fígado ou epilepsia, pacientes alcoólatras, ou no caso em que ciclosporina seja administrado a crianças.

Precauções adicionais em indicações que não sejam relacionadas a transplante

Pacientes com prejuízo da função renal (exceto em pacientes com síndrome nefrótica com um grau de disfunção renal permissível), hipertensão não controlada, infecções não controladas ou algum tipo de neoplasia não devem receber ciclosporina.

Precauções adicionais em uveítes endógenas
Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, é necessário avaliar frequentemente a função renal e reduzir a dose em 25% a 50%, quando a creatinina sérica aumentar mais de 30% em relação ao valor inicial, em mais de uma medição. Se o aumento exceder 50% em relação ao inicial, deve-se considerar uma redução adicional. Essas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente ainda estejam dentro dos limites normais de laboratório.

A ciclosporina deve ser administrada com cautela em pacientes com síndrome neurológica de Behçet. O status neurológico dos pacientes com síndrome neurológica de Behçet deve ser monitorado cuidadosamente. Há experiência limitada com o uso de ciclosporina em crianças com uveítes endógenas.

Precauções adicionais em síndrome nefrótica
Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, é necessário avaliar frequentemente a função renal e reduzir a dose em 25% a 50%, quando a creatinina sérica aumentar mais de 30% em relação ao valor inicial, em mais de uma medição. Se o aumento exceder 50% em relação ao inicial, deve-se considerar uma redução adicional. Pacientes com função renal inicial anormal devem ser inicialmente tratados com 2,5 mg/kg/dia e devem ser monitorados cuidadosamente.
Em alguns pacientes, pode ser difícil detectar a disfunção renal induzida por ciclosporina, em virtude das alterações da função renal relacionadas com a própria síndrome nefrótica. Isso explica porque, em raras ocasiões, foram observadas alterações renais estruturais associadas a ciclosporina, sem aumentos da creatinina sérica. Portanto, deve-se considerar a realização de biópsia renal em pacientes com nefropatia de lesões mínimas esteroide-dependente, se o tratamento com ciclosporina for mantido por mais de um ano.
Em pacientes com síndrome nefrótica tratados com imunossupressores (inclusive ciclosporina), tem sido relatada ocasionalmente a ocorrência de processos malignos (inclusive linfomas de Hodgkin).

Precauções adicionais em artrite reumatoide
Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, deve-se estabelecer um nível inicial confiável de creatinina sérica, realizando-se pelo menos duas determinações antes do tratamento. A creatinina sérica deve ser monitorada a intervalos de 2 semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e, a partir daí, uma vez ao mês. Após 6 meses de terapia, é necessário fazer medicação da creatinina sérica a cada 4 a 8 semanas, dependendo da estabilidade da doença, de sua comedicação e doenças concomitantes. São necessários testes mais frequentes quando a dose de ciclosporina for aumentada ou o tratamento concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais for iniciado ou sua posologia for aumentada (vide “Interações medicamentosas”).

Se a creatinina sérica permanecer aumentada em mais de 30% acima do valor inicial, em mais de uma determinação, a posologia de ciclosporina deve ser reduzida. Se a creatinina sérica aumentar mais de 50%, é obrigatória a redução da posologia em 50%. Essas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente estejam dentro dos limites normais de laboratório. Se a redução da dose não tiver sucesso na redução dos níveis em um mês, o tratamento com ciclosporina deve ser interrompido.

A interrupção do tratamento pode também se tornar necessária se a hipertensão desenvolvida durante o tratamento com ciclosporina não puder ser controlada por terapia anti-hipertensiva adequada (vide “Interações medicamentosas”).

Como ocorre com outros tratamentos imunossupressores prolongados (inclusive com ciclosporina), deve-se ter em mente o aumento do risco de doenças linfoproliferativas. Deve-se ter cuidado especial quando ciclosporina for usado em combinação com metotrexato (vide “Interações medicamentosas”).

Precauções adicionais em psoríase Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, deve-se estabelecer um nível inicial confiável de creatinina sérica, através de pelo menos duas determinações antes do tratamento e deve-se monitorar a creatinina sérica a intervalos de 2 semanas, durante os 3 primeiros meses de terapia. Posteriormente, se a creatinina permanecer estável, as determinações deverão ser realizadas mensalmente. Se a creatinina sérica aumentar e permanecer aumentada acima de 30% do valor inicial, em mais do que uma determinação, a posologia de ciclosporina deverá ser reduzida em 25% a 50%. Se o aumento exceder 50% em relação ao inicial, deve-se considerar uma redução adicional. Essas recomendações se aplicam mesmo que os

valores do paciente ainda estejam dentro dos limites normais de laboratório. Se a redução da dose não tiver êxito dentro de um mês, o tratamento com ciclosporina deverá ser descontinuado.
Recomenda-se igualmente a descontinuação da terapia com ciclosporina caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento que não possa ser controlada com terapia adequada (vide "Interações medicamentosas").

Pacientes idosos devem ser tratados somente em presença de psoríase incapacitante e a função renal deve ser monitorada com cuidado especial.

Há experiência limitada com o uso de ciclosporina em crianças com psoríase. Tem-se relatado o desenvolvimento de processos malignos (em particular na pele) em pacientes psoriáticos em tratamento com ciclosporina, assim como com outros tratamentos imunossupressores convencionais. As lesões cutâneas não típicas da psoríase, mas suspeitas de serem malignas ou pré-malignas, devem ser submetidas a biópsia, antes de se iniciar o tratamento com ciclosporina. Pacientes com alterações malignas ou pré-malignas de pele devem ser tratados com ciclosporina somente após tratamento adequado dessas lesões e se não houver outra opção adequada de terapia.
Em alguns pacientes psoriáticos tratados com ciclosporina ocorreram distúrbios linfoproliferativos. Esses responderam à imediata descontinuação do medicamento.
Pacientes tratados com ciclosporina não devem receber simultaneamente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia PUVA.

Precauções adicionais em dermatite atópica
Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, deve-se estabelecer um nível básico confiável de creatinina sérica através de pelo menos duas determinações antes do tratamento e deve-se monitorar a creatinina sérica em intervalos de duas semanas, durante os três primeiros meses da terapia. A partir daí, se a creatinina permanecer estável, as determinações deverão ser realizadas a intervalos mensais. Se a creatinina sérica aumentar e permanecer aumentada em mais de 30% acima do valor inicial em mais do que uma determinação, a posologia de ciclosporina deve ser reduzida em 25% a 50%. Se o aumento exceder 50% em relação ao inicial, deve-se considerar uma redução adicional.

Estas recomendações se aplicam mesmo que os valores da creatinina do paciente ainda estejam dentro dos níveis laboratoriais normais. Se a redução da dose não tiver sucesso na redução dos níveis de creatinina dentro de um mês, o tratamento com ciclosporina deve ser descontinuado.

Recomenda-se também a interrupção do tratamento com ciclosporina caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento e que não pode ser controlada com terapia apropriada (vide "Reações adversas"). A experiência com ciclosporina em crianças com dermatite atópica é limitada.

Pacientes idosos somente devem ser tratados na presença de dermatite atópica incapacitante e a função renal deve ser monitorada com cuidado especial.
A linfadenopatia benigna está comumente associada com rubores na dermatite atópica e invariavelmente desaparece de maneira espontânea ou com a melhora geral da doença. A linfadenopatia observada durante o tratamento com ciclosporina deve ser regularmente monitorada. A linfadenopatia que persiste, apesar da melhora da atividade da doença, deve ser examinada por biópsia, como medida de precaução para se assegurar a ausência de linfoma.
Deve-se esperar que as infecções por *Herpes simplex* ativo desapareçam antes de iniciar-se o tratamento com ciclosporina; mas, se ocorrerem durante o tratamento, não são necessariamente razão para se descontinuar o medicamento, a menos que a infecção seja grave.

As infecções cutâneas com *Staphilococcus aureus* não são contraindicação absoluta para a terapia com ciclosporina, mas devem ser controladas com antibacterianos adequados. A eritromicina oral, que tem o potencial de elevar a concentração plasmática da ciclosporina (vide "Interações medicamentosas"), deve ser evitada ou, se não houver alternativa, recomenda-se monitorar atentamente os níveis plasmáticos da ciclosporina, a função renal e os efeitos colaterais da ciclosporina.

Os pacientes tratados com ciclosporina não devem receber simultaneamente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia PUVA.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Gravidez e lactação
- Mulheres com potencial para engravidar
Não há recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

- Gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos (vide "Dados de segurança pré-clínicos").
Há uma quantidade moderada de dados sobre o uso de ciclosporina em mulheres grávidas. Mulheres grávidas que estão sendo tratadas com imunossupressores após transplante, inclusive ciclosporina, e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um risco de terem parto prematuro (< 37 semanas). Um número limitado de observações em crianças expostas a ciclosporina no útero está disponível até uma idade de aproximadamente 7 anos. A função renal e a pressão sanguínea nessas crianças foram normais. Entretanto, não há estudos adequados em mulheres grávidas e, portanto, ciclosporina não deve ser usado na gravidez a menos que o benefício esperado para a mãe supere o risco potencial para o feto. O conteúdo de álcool etílico também deve ser levado em consideração em mulheres grávidas (vide "Advertências e precauções").

Este medicamento enquadra-se na categoria C de risco às mulheres grávidas, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Lactação
A ciclosporina passa ao leite materno. O conteúdo de álcool etílico das formulações de ciclosporina também deve ser levado em consideração (vide "Advertências e precauções"). As mulheres em tratamento com ciclosporina não devem amamentar. Devido ao potencial da ciclosporina causar reações adversas graves em recém nascidos/crianças lactentes, deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a importância do produto para a mãe.

- Fertilidade
Há dados limitados sobre o efeito da ciclosporina na fertilidade humana. Não foi demonstrado comprometimento da fertilidade em estudos com ratos machos e fêmeas (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Dentre os vários fármacos que interagem com a ciclosporina, estão listados abaixo aqueles cujas interações foram adequadamente documentadas e consideradas como tendo implicações clínicas.

Uso concomitante não recomendado devido à interação
Durante o tratamento com ciclosporina, a vacinação pode ser menos eficaz, o uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado (vide "Advertências e precauções").

Interações a serem consideradas
Recomenda-se cautela para o uso concomitante com fármacos poupadores de potássio (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II) e fármacos contendo potássio uma vez que eles podem levar a um aumento significativo do potássio sérico (vide "Advertências e precauções").
Após a administração concomitante da ciclosporina com o lercanidipino, a AUC do lercanidipino aumentou três vezes e a AUC da ciclosporina aumentou 21%. Dessa forma, recomenda-se precaução quando da coadministração de ciclosporina com lercanidipino (vide "Advertências e precauções"). Deve-se ter cautela ao usar ciclosporina junto com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide, devido ao risco de sinergia nefrotóxica (vide "Advertências e precauções").

Interações a serem consideradas que aumentam ou diminuem os níveis de ciclosporina
Vários agentes são conhecidos por aumentar ou diminuir os níveis plasmáticos ou sanguíneos da ciclosporina, geralmente por inibição ou indução de enzimas envolvidas no metabolismo da ciclosporina, especialmente da CYP3A4.

Se o uso concomitante de fármacos que interagem com a ciclosporina não pode ser evitado, as seguintes recomendações básicas devem ser observadas:
- Em pacientes transplantados: medição frequente dos níveis de ciclosporina e, se necessário, ajuste de dose da ciclosporina, particularmente durante a introdução ou retirada do fármaco coadministrado;

- Em pacientes não-transplantados: o valor do monitoramento do nível sanguíneo da ciclosporina é questionável, já que nestes pacientes a relação entre o nível sanguíneo e os efeitos clínicos não estão bem estabelecidos. Se fármacos que aumentam os níveis de ciclosporina foram administrados concomitantemente, a avaliação frequente da função renal e o monitoramento cuidadoso de efeitos adversos relacionados à ciclosporina pode ser mais apropriada do que a avaliação dos níveis sanguíneos.

Interações que diminuem os níveis de ciclosporina
Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina i.v.; rifampicina; octreotida; probucol; orlistate; *Hypericum perforatum (*Erva de São João*)*; ticlopidina, sulfimpirazona, terbinafina, bosentana.

Interações que aumentam os níveis de ciclosporina
Antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina – vide "Advertências e precauções – precauções adicionais em dermatite atópica" - azitromicina e claritromicina), cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipina, verapamil; metoclopramida; anticoncepcionais orais; danazol; metilprednisolona (doses elevadas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico e derivados; inibidores de protease, imatinibe; colchicina; nefazodona.

Outras interações relevantes
- Interação com alimentos / bebidas
Foi relatado que a ingestão concomitante de suco de toranja (grapefruit) aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina (vide "Posologia e modo de usar").

- Interações que resultam em aumento do potencial de nefrotoxicidade
Durante o uso concomitante de um fármaco que pode exibir sinergismo de nefrotoxicidade, deve-se fazer um monitoramento cuidadoso da função renal (em particular a creatinina sérica). Se ocorrer prejuízo significativo da função renal, a dose do fármaco coadministrado deve ser reduzida ou um tratamento alternativo deve ser considerado.

Deve-se tomar cuidado ao se administrar ciclosporina juntamente com fármacos que possuem sinergismo de nefrotoxicidade como: aminoglicosídeos (incluindo gentamicina e tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprima (mais sulfametoxazol), anti-inflamatórios não-esteroidais (incluindo diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalana, antagonistas de receptores histamínicos H2 (por exemplo, cimetidina, ranitidina), metotrexato (vide acima o subitem "Uso concomitante não recomendado devido à interação").

O uso concomitante com tacrolimo deve ser evitado devido ao aumento potencial de nefrotoxicidade. A administração concomitante de diclofenaco com ciclosporina resulta em aumento significante da biodisponibilidade do diclofenaco, com a possível consequência de diminuição reversível da função renal. O aumento da biodisponibilidade do diclofenaco parece estar mais relacionado com uma redução no seu elevado efeito de primeira passagem. Portanto, se for administrado juntamente com a ciclosporina um anti-inflamatório não-esteroidal com reduzido efeito de primeira passagem (como o ácido acetilsalicílico), este aumento da biodisponibilidade não é esperado.

Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais que possuem efeito de primeira passagem pronunciado (como o diclofenaco) devem ser administrados em doses menores do que aquelas que seriam utilizadas em pacientes que não estão recebendo ciclosporina.

Em receptores de enxertos foram relatados casos isolados de considerável, porém reversível diminuição da função renal (com aumento correspondente na creatinina sérica) após administração concomitante de derivados de ácido fíbrico (por exemplo, bezafibrato, fenofibrato). A função renal deve, entretanto, ser cuidadosamente monitorada nestes pacientes.
Nos eventos de significativa diminuição da função renal a comedicação deve ser retirada.

Interações que resultam no aumento da taxa de hiperplasia gengival
A administração concomitante de ciclosporina com nifedipino pode resultar em aumento da frequência de hiperplasia gengival comparada com a administração isolada de ciclosporina.

O uso concomitante de nifedipino deve ser evitado em pacientes em que se observou desenvolvimento de hiperplasia gengival como efeito adverso da ciclosporina (vide "Reações adversas").

Interações que resultam no aumento de outros fármacos
A ciclosporina também é um inibidor da CYP3A4 e do transportador de efluxo multifármaco glicoproteína-P, e pode aumentar os níveis plasmáticos das comedicações que são substratos desta enzima e/ou transportador.
A ciclosporina pode reduzir o clearance (depuração) da digoxina, colchicina, prednisolona, de inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) do etoposídeo, elisquireno, bosentano ou dabigatran.

Em muitos pacientes que tomam digoxina, foi observada toxicidade digitálica severa após poucos dias do início da ciclosporina. Também há relatos que a ciclosporina aumenta os efeitos tóxicos da colchicina tais como miopatia e neuropatia, especialmente em pacientes com disfunção renal. Se a digoxina ou colchicina forem usadas concomitantemente com ciclosporina é necessária observação clínica para possibilitar a detecção antecipada de manifestações tóxicas de digoxina ou colchicina, seguida pela redução da dosagem ou pela sua retirada.

Foram relatados casos na literatura e pós-comercialização de miotoxicidade, incluindo dor muscular e fraqueza, miosite e rabdomiólise, com a administração concomitante de ciclosporina com lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina e raramente fluvastatina. Quando concorrentemente administrado com ciclosporina, a dose destas estatinas deve ser reduzida de acordo com as recomendações na bula. A terapia com estatina necessita ser temporariamente suspensa ou descontinuada em pacientes com sinais e sintomas de miopatia ou daqueles com fatores de risco de prédisposição para dano renal severo, incluindo falência renal, secundariamente para rabdomiólise. Se digoxina, colchicina ou os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas) forem administrados concomitantemente com ciclosporina, é necessário a observação clínica rigorosa a fim de se permitir a detecção precoce de manifestações tóxicas dos fármacos, seguida de redução de sua dose ou sua retirada. Elevações na creatinina sérica foram observadas em estudos usando everolimo e sirolimo em combinação com ciclosporina dose-completa para microemulsão. Este efeito é frequentemente reversível com a redução da dose de ciclosporina. O everolimo e sirolimo têm pouca influência na farmacocinética da ciclosporina. A coadministração de ciclosporina significativamente aumenta os níveis no sangue de everolimo e sirolimo.

A ciclosporina pode aumentar as concentrações plasmáticas de repaglinida e, desta forma, aumentar o risco de hipoglicemia.

A coadministração de bosentana e ciclosporina em voluntários sadios resultou em um aumento de aproximadamente 2 vezes na exposição da bosentana e um decréscimo de 35% na exposição da ciclosporina (vide acima o subitem “Interações que diminuem os níveis de ciclosporina”). Seguindo a administração concomitante de ciclosporina e alisquireno, o C_{max} do alisquireno foi aumentado aproximadamente 2,5 vezes e a AUC em aproximadamente 5 vezes. No entanto, o perfil farmacocinético da ciclosporina não teve alteração significativa (vide “Advertências e precauções”). A administração concomitante de dabigatran e ciclosporina leva ao aumento do nível plasmático de dabigatran devido à inibição da atividade da PgP de ciclosporina (vide “Advertências e precauções”). O dabigatran tem um índice terapêutico estreito e um aumento no nível plasmático que pode ser associado com um risco aumentado de hemorragia.
A administração de doses múltiplas de ambrisentana e ciclosporina em voluntários sadios resultou em um aumento de aproximadamente 2 vezes na exposição de ambrisentana, enquanto a exposição de ciclosporina aumentou levemente (aproximadamente 10%).

Um aumento significativo na exposição de antibióticos antraciclínicos (por exemplo, doxorrubicina, mitoxantrona, daunorrubicina) foi observado em pacientes oncológicos com coadministração intravenosa de antibiótico antraciclínico e doses elevadas de ciclosporina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.
Cuidados de conservação depois de aberto
Ciclosporina cápsulas deve ser mantido no blíster até o momento do uso. Quando o blíster é aberto, nota-se um odor característico. Isso é normal e não significa que existe algo errado com a cápsula.

O prazo de validade das cápsulas é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas Cápsula gelatinosa mole
25 mg: cápsula gelatinosa mole, na cor cinza, oblonga, contendo líquido límpido amarelo.

50 mg: cápsula gelatinosa mole, na cor branca, oblonga, contendo líquido límpido amarelo.
100 mg: cápsula gelatinosa mole, na cor cinza, oblonga, contendo líquido límpido amarelo.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Administração oral

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

Posologia
As doses diárias de ciclosporina devem ser sempre administradas em duas doses divididas.
Devido à variação considerável inter e intraindividual na absorção e eliminação e pela possibilidade de interações farmacocinéticas do fármaco (vide "Interações medicamentosas"), a dose deve ser titulada individualmente de acordo com a resposta clínica e tolerabilidade.

Em pacientes transplantados é necessário uma rotina de monitoramento dos níveis de ciclosporina no sangue para evitar efeitos adversos devido a altos níveis e prevenir a rejeição do órgão devido a baixos níveis (vide "Advertências e precauções").
Em pacientes tratados para indicações que não sejam de transplante de órgãos, o monitoramento dos níveis sanguíneos de ciclosporina é limitado, exceto no caso de falha do tratamento ou recaída inesperada, onde ele pode ser apropriado para verificar a possibilidade de níveis muito baixos causados pelo descumprimento, absorção gastrintestinal prejudicada, ou interações farmacocinéticas (vide "Advertências e precauções").

População-alvo geral
Transplantes
- Transplante de órgão sólido
O tratamento com ciclosporina deve ser iniciado dentro de 12 horas antes da cirurgia, a uma dose de 10 a 15 mg/kg, divididas em duas ingestões. Essa dose diária deve ser mantida durante uma a duas semanas após a cirurgia e, em seguida, reduzida gradativamente, de acordo com os níveis sanguíneos, até que se atinja uma dose de manutenção de cerca de 2 a 6 mg/kg divididas em duas doses. Quando ciclosporina é dada com outros imunossupressores (por exemplo, com corticosteroides ou como parte de uma terapia medicamentosa tripla ou quádrupla), doses menores (por exemplo, 3 a 6 mg/kg em duas ingestões para o tratamento inicial) podem ser utilizadas.

- Transplante de medula óssea
A dose inicial deve ser dada na véspera do transplante. Na maioria das vezes, prefere-se a infusão i.v. de ciclosporina para essa finalidade; recomenda-se a dose i.v. de 3 a 5 mg/kg/dia. Continua-se com infusão nessa dose durante o período imediato pós-transplante de até 2 semanas, antes de se mudar para a terapia oral de manutenção com ciclosporina, em dose de cerca de 12,5 mg/kg/dia, dividida em duas ingestões. A terapia de manutenção deve continuar durante pelo menos 3 meses (de preferência por 6 meses) antes de se diminuir a dose gradativamente até zero, por volta de um ano após o transplante. Se a ciclosporina for usada para iniciar a terapia, a dose recomendada é de 12,5 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas ingestões, iniciando-se na véspera do transplante.

Doses mais elevadas de ciclosporina ou administração de tratamento i.v. podem ser necessárias na presença de distúrbios gastrintestinais que possam diminuir a absorção do fármaco.

Em alguns pacientes, ocorre GVHD após a interrupção do tratamento com ciclosporina. Esses casos geralmente respondem favoravelmente à reintrodução da terapia. Nestes casos, uma dose inicial de 10 a 12,5 mg/kg deve ser administrada, seguida pela administração diária da dose oral de manutenção considerada satisfatória. Devem-se usar doses baixas de ciclosporina para tratar GVHD crônica de natureza leve.

Indicações quando não há transplante
Ao utilizar ciclosporina para as indicações estabelecidas nos casos em que não houver transplante, as regras gerais a seguir devem ser seguidas:
- Antes de iniciar o tratamento, um nível basal confiável da creatinina sérica deve ser estabelecido por, no mínimo, duas medições; além disso a função renal deve ser avaliada regularmente durante a terapia para permitir um ajuste da dose (vide "Advertências e precauções");
- A única via de administração aceita é a oral (o concentrado para infusão intravenosa não deve ser utilizado) e a dose diária deve ser administrada em duas doses;

• Exceto nos casos de pacientes com uveíte endógena que representa ameaça à visão e em crianças com síndrome nefrótica, a dose diária total nunca deve exceder 5 mg/kg;

• A dose eficaz mais baixa e bem tolerada deve ser determinada individualmente para o tratamento de manutenção;

• No caso de pacientes em que uma resposta adequada não seja atingida em um determinado momento (informações específicas a seguir) ou em que a dose eficaz não seja compatível com as diretrizes de segurança estabelecidas, o tratamento com ciclosporina deve ser descontinuado.

- Uveíte endógena
Para induzir a remissão recomenda-se a dose inicial de 5 mg/kg/dia administrada por via oral dividida em duas ingestões, até que se obtenha remissão da inflamação e melhora da acuidade visual. Pode-se aumentar a dose para 7 mg/kg/dia nos casos refratários, por um período de tempo limitado.
Para alcançar remissão inicial ou neutralizar crises inflamatórias oculares pode-se acrescentar tratamento com corticosteroide sistêmico, com doses diárias de 0,2 mg/kg a 0,6 mg/kg de prednisona ou equivalente pode ser adicionado, caso ciclosporina apenas não controle suficientemente a situação.
No tratamento de manutenção, deve-se reduzir a dose lentamente, até o nível eficaz mais baixo que, durante a fase de remissão, não deve exceder a 5 mg/kg/dia.

- Síndrome nefrótica
Para induzir a remissão, a dose diária recomendada deve ser dividida em 2 doses orais.
Se a função renal (exceto proteinúria) for normal, a dose diária recomendada é a seguinte:
- 5 mg/kg para adultos e
- 6 mg/kg para crianças.

Em pacientes com função renal prejudicada, a dose inicial não deve exceder 2,5 mg/kg/dia.
A combinação de ciclosporina com baixas doses de corticosteroides orais é recomendada, se o efeito somente da ciclosporinanão for satisfatório, especialmente em pacientes resistentes aos esteroides.

Na ausência de eficácia após 3 meses de terapia, o tratamento com ciclosporina deve ser interrompido. As doses devem ser ajustadas individualmente, de acordo com a eficácia (proteinúria) e a segurança (principalmente a creatinina sérica), mas não devem exceder 5 mg/kg/dia em adultos e 6 mg/kg/dia em crianças.
Para tratamento de manutenção, a dose deve ser reduzida devagar, até a menor dose eficaz.

- Artrite reumatoide
Durante as 6 primeiras semanas de tratamento, a dose recomendada é de 3 mg/kg/dia administrada por via oral dividida em duas ingestões. Se o efeito for insuficiente, a dose diária pode então ser aumentada gradativamente, conforme a tolerabilidade permitir, mas não deve exceder 5 mg/kg. Para atingir-se eficácia plena são necessárias até 12 semanas de terapia com ciclosporina.
Para tratamento de manutenção a dose deve ser ajustada individualmente no nível mais baixo eficaz de acordo com a tolerabilidade.
A ciclosporina pode ser dada em combinação com corticosteroides em baixas doses e/ou com anti-inflamatórios não-esteroidais (vide “Advertências e precauções”). A ciclosporinatambém pode ser combinada com baixa dose semanal de metotrexato em pacientes que apresentem resposta insuficiente ao metotrexato isoladamente, usando-se inicialmente 2,5 mg/kg de ciclosporina dividida em duas doses diárias, com a opção de aumentar-se a dose, conforme a tolerabilidade o permitir.

- Psoríase
Em virtude da variabilidade desta condição, o tratamento deve ser individualizado. Para induzir a remissão, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/kg/dia dividida em duas doses orais. Se não houver melhora após um mês, a dose diária pode ser aumentada gradativamente, mas não deve exceder 5 mg/kg. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que não obtenham resposta suficiente das lesões psoriáticas no prazo de 6 semanas, na posologia de 5 mg/kg/dia ou quando a dose eficaz não for compatível com as normas de segurança estabelecidas (vide “Advertências e precauções”).
Doses iniciais de 5 mg/kg/dia são justificadas em pacientes cuja afecção requer melhora rápida. Uma vez obtida resposta satisfatória, pode-se descontinuar ciclosporina e as recidivas subsequentes devem ser controladas com a reintrodução de ciclosporina na dose eficaz anterior. Em alguns pacientes, pode ser necessária terapia de manutenção contínua.

Para tratamento de manutenção, as doses devem ser tituladas individualmente no nível eficaz mais baixo e não devem exceder 5 mg/kg/dia.

- Dermatite atópica
Em virtude da grande variabilidade dessa afecção, o tratamento deve ser individualizado. A variação de dose recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia dividida em duas doses orais. Se uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia não alcançar resposta satisfatória em duas semanas de terapia, a dose diária pode ser rapidamente aumentada para 5 mg/kg, no máximo. Em casos muito graves, é mais provável que ocorra controle adequado da doença com dose inicial de 5 mg/kg/dia. Uma vez obtida resposta satisfatória, a dose deve ser gradativamente reduzida e, se possível, ciclosporina deve ser descontinuada. Recaída subsequente pode ser controlada com tratamento adicional com ciclosporina.
Embora 8 semanas de tratamento possam ser suficientes para se obter a remissão, demonstraram-se a eficácia e a boa tolerabilidade da terapia por até um ano, desde que sejam seguidas as normas de monitoração.

População especial
- Insuficiência renal
Todas as indicações - A ciclosporina sofre eliminação renal mínima e sua farmacocinética não é afetada na insuficiência renal (vide "Características farmacológicas"). No entanto, devido ao seu potencial nefrotóxico (vide "Reações adversas"), recomenda-se monitoramento cuidadoso da função renal (vide "Advertências e precauções – todas as indicações").
Indicações que não sejam relacionadas a transplante – pacientes com insuficiência renal prejudicada, com exceção dos pacientes com síndrome nefrótica, não devem receber ciclosporina (vide "Advertências e precauções – precauções adicionais em indicações que não sejam transplante"). Em pacientes com síndrome nefrótica com prejuízo da função renal, a dose inicial não deve exceder 2,5 mg/kg por dia.

- Insuficiência hepática
A ciclosporina é extensivamente metabolizada pelo fígado. A meia-vida terminal variou entre 6,3 horas em voluntários sadios a 20,4 horas, em pacientes com doença hepática grave (vide "Características farmacológicas"). A redução da dose pode ser necessária em pacientes com insuficiência hepática grave, para manter os níveis sanguíneos dentro do intervalo recomendado (vide "Advertências e precauções" e "Características farmacológicas").

- Crianças
A experiência com ciclosporina em crianças ainda é limitada. Estudos clínicos incluíram crianças a partir de 1 ano de idade que receberam ciclosporina na posologia padrão, sem problemas particulares. Em diversos estudos, pacientes pediátricos necessitaram e toleraram doses mais altas de ciclosporina por kg de peso, do que as utilizadas em adultos.
A ciclosporina não pode ser recomendada a crianças para indicações que não sejam relacionadas a transplantes, a não ser para a síndrome nefrótica (vide "Advertências e precauções").

- Idosos (65 anos ou mais)
A experiência com ciclosporina em idosos é limitada, mas nenhum problema particular foi relatado quando se usa o medicamento nas doses recomendadas.
Em testes clínicos com ciclosporina em pacientes com artrite reumatoide, 17,5% dos pacientes tinham 65 anos ou mais. Estes pacientes apresentaram maior propensão para desenvolvimento de hipertensão sistólica na terapia, assim como aumento de creatinina sérica ≥ 50% acima do nível basal após 3 a 4 meses de terapia. Estudos clínicos com ciclosporina em pacientes transplantados e psoríase não incluíram um número suficiente de pessoas com 65 anos ou mais para determinar se a respostas destes é diferente da resposta de pacientes jovens. Outros relatos clínicos não identificaram diferenças entre a resposta em pacientes idosos e jovens. Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser cautelosa. Geralmente inicia-se com a menor dose do intervalo terapêutico, que reflete maior frequência na diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou terapia com outros medicamentos.

Transferência entre formulações de ciclosporina oral
A troca de uma formulação oral de ciclosporina por outra deve ser feita com precaução e sob supervisão médica. A introdução da nova formulação deve ser realizada com o monitoramento dos níveis sanguíneos de ciclosporina para assegurar que os níveis de pré-transferência foram alcançados.
A cápsula não deve ser partida, aberta ou mastigada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As principais reações adversas observadas em estudos clínicos e associadas com a administração de ciclosporina incluem disfunção renal, tremor, hirsutismo, hipertensão, diarreia, anorexia, náusea e vômito. Muitos efeitos adversos associados com a terapia com ciclosporina são dose-dependentes e responsivos à redução de dose. Em várias indicações o espectro total de efeitos adversos é essencialmente o mesmo; há, porém, diferenças na incidência e gravidade. Como consequência das doses iniciais maiores e da terapia de manutenção mais prolongada necessárias após transplantes, efeitos adversos são mais frequentes e geralmente mais severos em pacientes transplantados do que naqueles tratados para outras indicações. Pacientes em tratamento com imunossupressores, inclusive com ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um maior risco de infecções (viral, bacteriana, fúngica, por parasita) (vide "Advertências e precauções"). Podem ocorrer tanto infecções generalizadas como locais. As infecções pré-existentes podem ser agravadas e a reativação de infecções de poliomavírus pode conduzir à nefropatia associada à poliomavírus (PVAN) ou à leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada ao vírus JC. Casos graves e/ou fatais foram relatados.

Pacientes em tratamento com imunossupressores, inclusive com ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um maior risco de desenvolver linfomas ou distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias, principalmente de pele. A frequência das neoplasias aumenta com a intensidade e duração do tratamento (vide "Advertências e precauções"). Algumas neoplasias podem ser fatais.

Resumo tabulado das reações adversas ao fármaco de estudos clínicos

As reações adversas ao fármaco de estudos clínicos (Tabela 5) estão listadas pela classe do sistema de órgão MedDRA.

Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas ao fármaco foram classificadas pela frequência, sendo a mais frequente listada primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao fármaco é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 6 Reações adversas a partir de estudos clínicos

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Comum	Leucopenia.
Distúrbios do metabolismo e nutricional	
Muito comum	Anorexia, hiperglicemia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Tremor, cefaleia.
Comum	Convulsões, parestesia.
Distúrbios vasculares	
Muito comum	Hipertensão (vide "Advertências e precauções")..
Comum	Rubor.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Naúsea, vômito, desconforto abdominal, diarreia, hiperplasia gengival.
Comum	Úlcera péptica.
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Hepatotoxicidade (vide "Advertências e precauções")
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Hirsutismo.
Comum	Acne, rash.
Distúrbios renal e urinário	
Muito comum	Disfunção renal (vide "Advertências e precauções").
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Raro	Distúrbios menstruais.
Distúrbios gerais e condição do local de administração	
Comum	Pirexia, edema.

Reações adversas do medicamento da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida) As seguintes reações adversas ao fármaco são derivadas da experiência pós-comercialização com ciclosporina de relatos de casos espontâneos e literatura. Tendo em vista que essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência confiavelmente, motivo pelo qual é categorizada como desconhecida. As reações adversas ao fármaco estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgão do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas ao fármaco estão apresentadas na Tabela 6 em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7 Reações adversas ao medicamento a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático Microangiopatia trombótica, síndrome hemolítico urêmica hemolítica, púrpura trombocitopênica trombótica, anemia, trombocitopenia.
Distúrbios do metabolismo e nutricional Hiperlipidemia, hiperuricemia, hipercalemia, hipomagnesemia.
Distúrbios do sistema nervoso Encefalopatia, incluindo síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), sinais e sintomas como convulsões, confusão, desorientação, redução da capacidade de resposta, agitação, insônia, distúrbios visuais, cegueira cortical, coma, paresia, ataxia cerebelar, edema do disco óptico, incluindo papiledema com possível distúrbio visual secundário a hipertensão intracranianal benigna, neuropatia periférica, enxaqueca.
Distúrbios gastrintestinais Pancreatite aguda.
Distúrbios hepatobiliares Hepatotoxicidade e danos no fígado, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática com algum desfecho fatal (vide "Advertências e precauções").
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo Hipertricose.
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo Miopatia, espasmo muscular, mialgia, fraqueza muscular; dor nos membros inferiores.
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas Ginecomastia.
Distúrbios gerais e condições no local da administração Fadiga, aumento de peso.

Descrição das reações adversas selecionadas
- Hepatotoxicidade e distúrbios hepáticos
Há relatos pós-comercialização solicitados e espontâneos de hepatotoxicidade e lesão hepática, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática em pacientes tratados com ciclosporina. A maioria dos relatos incluíram pacientes com comorbidades significativas, condições subjacentes e outros fatores de confusão incluindo as complicações infecciosas e medicações concomitantes com potencial hepatotóxico. Em alguns casos, principalmente em pacientes transplantados, resultados fatais foram relatados (vide "Advertências e precauções").
- Nefrotoxicidade aguda e crônica.

Os pacientes que recebem medicamentos inibidores da calcineurina, incluindo ciclosporina e regimes contendo ciclosporina, estão em maior risco de nefrotoxicidade aguda ou crônica. Houve relatos de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização associado ao uso de ciclosporina. Casos de nefrotoxicidade aguda, distúrbios da homeostase de íons, como hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia. Casos relataram alterações morfológicas crônicas, incluído hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial (vide "Advertências e precauções"). - Dor nos membros inferiores

Casos isolados de dor nos membros inferiores foram relatados em associação com a ciclosporina. Dor nos membros inferiores também foi observada como parte da Síndrome da Dor Induzida por Inibidor de Calcineurina (SDIIC), conforme descrito na literatura.

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

10. SUPERDOSE
A DL50 oral de ciclosporina é de 2.329 mg/kg em camundongos, 1.480 mg/kg em ratos e > 1.000 mg/kg em coelhos. A DL50 i.v. é de 148 mg/kg em camundongos, 104 mg/kg em ratos e 46 mg/kg em coelhos.

Sintomas
Experiência com superdose aguda de ciclosporina é limitada. Doses orais de ciclosporina de até 10 g (cerca de 150 mg/kg) foram toleradas com consequências clínicas relativamente pequenas, como vômito, sonolência, cefaleia, taquicardia e, em poucos pacientes, insuficiência renal reversível moderadamente grave. Entretanto, sintomas graves de intoxicação foram relatados após superdose acidental por via parenteral com ciclosporina em neonatos prematuros.

Tratamento
Em todos os casos de superdose, devem ser adotadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático deve ser realizado. Indução de vômito ou lavagem gástrica podem ser de grande valia dentro das primeiras horas após ingestão oral. A ciclosporina não é dialisável em quantidade significativa e não é bem eliminada por hemoperfusão com carvão ativado.

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

III - DIZERES LEGAIS
Reg. MS: nº 1.0583.0234
Farm. Resp.: Dra Beatriz Cristina Gama Pompeu
CRF-SP nº 24.130

Registrado por: GERMED FARMACÊUTICA LTDA
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08, Bairro Chácara Assay
Hortolândia – SP/ CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 – 7476000

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/02/2021.



bula-prof-015736-GER-100221

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações Relacionadas**
14/03/2014	0187071/14-8	(10459) GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP1	Ciclosporina 25, 50 ou 100 mg Embalagens contendo 20, 30 ou 50 cápsulas.
05/12/2012	1091556/14-7	10452 GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais males este medicamento pode me causar?	VP2	Ciclosporina 25, 50 ou 100 mg Embalagens contendo 20, 30 ou 50 cápsulas.

-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS	VP	Ciclosporina 25, 50 ou 100 mg Embalagens contendo 20, 30 ou 50 cápsulas.
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: isotretinoína

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS S/A	**CNPJ**	57.507.378/0003-65	**Autorização**	1.00.235-1
Processo	25351.546723/2015-96	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	18/01/2016
Nome Comercial	isotretinoína	**Registro**	102351120	**Vencimento do registro**	01/2026
Princípio Ativo	ISOTRETINOÍNA			**Medicamento de referência**	Roacutan
Classe Terapêutica	PRODUTOS ANTI-ACNE			**ATC**	PRODUTOS ANTI-ACNE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1023511200018	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1023511200026	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	10 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1023511200034	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	10 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 40 ATIVA	1023511200042	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	10 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1023511200050	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	10 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 90 (EMB HOSP) ATIVA	1023511200069	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1023511200077	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	20 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1023511200085	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	20 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1023511200093	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Princípio Ativo	ISOTRETINOÍNA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GERMED FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 45.992.062/0001-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	20 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 40 ATIVA	1023511200107	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	20 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1023511200115	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	20 MG CAP GEL MOLE CT BL AL/AL X 90 (EMB HOSP) ATIVA	1023511200123	CAPSULA GELATINOSA MOLE	18/01/2016	24 meses

isotretinoína

EMS S/A

Cápsula mole

10 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
isotretinoína
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

Retinoide de ação antisseborreica específica para tratamento oral da acne grave, nódulo-cística e conglobata e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento.

APRESENTAÇÕES
Cápsula mole de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula mole de 10 mg contém:
isotretinoína .....10 mg
excipiente* q.s.p.....1 cap mole
*óleo de soja, acetato de racealfatocoferol, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, óleo de soja parcialmente hidrogenado, triglicérides de óleo de palma, cera amarela de abelha.
Componentes da cápsula: sorbitol, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro preto, vermelho de ponceau.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A isotretinoína é indicada para o tratamento de formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A hiperqueratinização da unidade pilossebácea leva à compactação dos corneócitos no ducto, à obstrução pela queratina e ao excesso de sebo, por isso ocorre a formação dos comedões e, eventualmente, das lesões inflamatórias. A isotretinoína inibe a proliferação dos sebócitos e parece regularizar o processo de diferenciação celular. O sebo é o principal substrato para o crescimento de *Propionibacterium acnes*, de modo que, com a redução da produção de sebo, ocorre inibição da colonização bacteriana do ducto.
A isotretinoína oral representa uma terapia efetiva para a acne, resultando em remissão prolongada da doença na maioria dos pacientes. Um estudo que envolveu 88 pacientes portadores de acne grave e/ou quadros resistentes à terapêutica convencional tratados com isotretinoína oral, na dose diária de 0,5 – 1 mg/Kg/dia e dose cumulativa ≥ 120 mg/Kg, resultou em 85% de melhora clínica após quatro meses de tratamento. Os pacientes foram acompanhados durante dez anos após o término do tratamento: 60% apresentaram remissão completa da doença e 23% necessitaram de um segundo curso de tratamento.

Referências bibliográficas
1. Shalita AR, Armstrong RB, Leyden JJ, et al. Isotretinoin revisited. Cutis 42: 1-19, 1988.
2. Jones DH. The role and mechanism of action of 13-cis-retinoic acid in the treatment of severe (nodulocystic) acne. Pharmacol Ther 40: 91-106, 1989.
3. Layton AM, Stainforth JM and Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. J Dermatol Treat 1993;4:S2-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
A isotretinoína é um estereoisômero sintético do ácido all-trans-retinoico (tretinoína). Ela é muito eficaz na cura da acne, pois age em todos os fatores etiológicos da doença: produção sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização do ducto com *Propionibacterium acnes* e processo inflamatório.
O mecanismo de ação da isotretinoína ainda não foi elucidado em detalhes, mas já se estabeleceu que a melhora observada no quadro clínico da acne grave está associada à supressão dose dependente da atividade da glândula sebácea e à redução do tamanho das glândulas sebáceas demonstrada histologicamente. Estabeleceu-se, também, o efeito anti-inflamatório dérmico da isotretinoína.
O tempo médio de início de ação farmacológica com resultado clínico é variável, mas estimado entre oito e dezesseis semanas.

Farmacocinética
Por ser a cinética da isotretinoína e de seus metabólitos linear, suas concentrações plasmáticas, durante o tratamento, podem ser previstas por meio de dados de uma única dose. Essa propriedade também demonstra alguma evidência de que a atividade das enzimas hepáticas metabolizadoras não é induzida pela isotretinoína.

Absorção
A absorção da isotretinoína no trato gastrintestinal é variável e a biodisponibilidade absoluta da isotretinoína não foi determinada, pois a preparação intravenosa do composto não está disponível para uso em humanos; porém, estudos em cachorros sugerem que a biodisponibilidade sistêmica seja variável e razoavelmente baixa.
Em pacientes com acne no estado de equilíbrio, a concentração sanguínea máxima (Cmáx) de 310 ng/mL (variação: 188 – 473 ng/mL) foi observada de duas a quatro horas após administração de 80 mg/dia da isotretinoína em pacientes em jejum. As concentrações plasmáticas da isotretinoína são cerca de 1,7 vez maiores que as concentrações sanguíneas, por causa da baixa penetração da isotretinoína dentro das hemácias.
Quando a isotretinoína é ingerida com alimentos, sua biodisponibilidade é dobrada, quando comparada com a administração em jejum.

Distribuição
A isotretinoína liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,9%); portanto, a fração livre do fármaco (farmacologicamente ativo) é inferior a 0,1% em ampla variedade de concentrações terapêuticas.
O volume de distribuição da isotretinoína é desconhecido no homem, uma vez que a substância não está disponível para administração intravenosa.
Concentrações sanguíneas da isotretinoína no estado de equilíbrio (Cmín, ss) em pacientes com acne grave tratados com 40 mg, duas vezes ao dia, variaram de 120 a 200 ng/mL. A concentração de 4-oxo-isotretinoína nesses pacientes foi duas a cinco vezes maior que as concentrações da isotretinoína. Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual da isotretinoína.
Concentrações da isotretinoína na epiderme representam somente a metade daquelas presentes no soro sanguíneo.

Metabolismo
Após administração oral da isotretinoína, três metabólitos principais têm sido identificados no plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ambos ácidos trans-retinoicos) e 4-oxo-tretinoína. O principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, com concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio 2,5 vezes superiores as dos outros compostos. Outros metabólitos foram detectados, porém não foram completamente identificados, incluindo conjugados glicurônicos.
Os metabólitos da isotretinoína mostraram atividade biológica em vários testes in vitro. Portanto, o perfil clínico observado em pacientes poderia ser o resultado da atividade farmacológica da isotretinoína e seus metabólitos. Estudo clínico que envolveu 74 pacientes demonstrou que a administração oral de 4-oxo-isotretinoína resultou em redução significativa da taxa de excreção de sebo, o que comprova que a 4-oxo-isotretinoína contribui, de forma significativa, para a atividade terapêutica da isotretinoína. Nesse estudo, a administração oral de 4-oxo-isotretinoína não afetou a concentração endógena da isotretinoína e tretinoína, sugerindo que a atividade da 4-oxo-isotretinoína é mediada pela 4-oxo-tretinoína.
Como a isotretinoína e tretinoína (ambas ácidos trans-retinoicos) são metabolizadas reversivelmente (interconvertidas), o metabolismo da tretinoína é relacionado com o da isotretinoína. O metabolismo pré-sistêmico da isotretinoína foi demonstrado em um estudo clínico que envolveu dez voluntários.

A circulação entero-hepática pode ter papel importante na farmacocinética da isotretinoína nos humanos.
Estudos de metabolismo in vitro têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas do citocromo P450 (CYP) no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Nenhuma forma isolada parece ter papel predominante. Os CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP3A4 parecem ter as maiores contribuições no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína. Os CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP2C8, CYP3A4, CYP2A6 e CYP2E1 contribuem para o metabolismo da isotretinoína. O CYP26 é também conhecido como metabolizador de retinoides. A isotretinoína e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade do CYP.

Eliminação
Após administração oral da isotretinoína radioativa, frações aproximadamente equivalentes da dose são recuperadas na urina e nas fezes. Após administração oral da isotretinoína, a meia-vida de eliminação terminal do fármaco inalterado em pacientes com acne ocorre, em média, em 19 horas. A meia-vida de eliminação terminal de 4-oxo-isotretinoína é maior, sendo, em média, 29 horas.
A isotretinoína é um retinoide fisiológico, e concentrações endógenas de retinoides são observadas em, aproximadamente, duas semanas após o término do tratamento com a isotretinoína.

Farmacocinética em populações especiais

A isotretinoína é contraindicada a pacientes com insuficiência hepática, por isso existe pouca informação sobre a cinética da isotretinoína nessa população.
Insuficiência renal aguda ou crônica grave não afeta a farmacocinética da isotretinoína. A isotretinoína pode ser administrada a pacientes com insuficiência renal (vide "Posologia e Modo de Usar").

Genotoxicidade e Carcinogenicidade
A isotretinoína não demonstrou ser mutagênica ou carcinogênica em ensaios in vitro ou em testes em animais in vivo, respectivamente.

Fertilidade em homens
A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que tomam a isotretinoína.

Toxicidade reprodutiva
Como outros derivados da vitamina A, a isotretinoína demonstrou ser teratogênica e embriotóxica em experimentos com animais (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções").
Por causa do potencial teratogênico da isotretinoína, há consequências terapêuticas da administração desse medicamento a mulheres em idade fértil.

Outros
Toxicidade aguda
A toxicidade oral aguda da isotretinoína foi determinada em várias espécies animais. A dose letal mediana é de aproximadamente 2.000 mg/Kg em coelhos, cerca de 3.000 mg/Kg em camundongos e mais de 4.000 mg/Kg em ratos.

Toxicidade crônica
Um estudo de longo prazo, durante dois anos, em ratos (utilizando doses da isotretinoína de 2, 8 e 32 mg/Kg/dia) revelou indícios de perda de cabelo parcial e triglicérides plasmáticos elevados nos grupos de dose mais elevada. O espectro de efeitos adversos da isotretinoína no roedor assemelha-se ao da vitamina A, mas não inclui calcificações maciças de tecidos e órgãos, como observados com o uso da vitamina A em ratos. As alterações nas células hepáticas observadas com o uso da vitamina A não ocorreram com o uso da isotretinoína.

Todos os efeitos adversos observados da síndrome hipervitaminose A foram espontaneamente reversíveis após a descontinuação da isotretinoína. Mesmo os animais experimentais em estado geral ruim haviam se recuperado dentro de uma a duas semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Categoria de risco na gravidez: X.
Em estudo em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, e houve clara evidência de risco para o feto maior que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento que não satisfaçam os critérios de contracepção exigidos (vide "Gravidez e Lactação").

Atenção – risco para mulheres grávidas. Causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto.

A isotretinoína é contraindicada nos seguintes casos: gravidez [em mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que essas pacientes satisfaçam todos os critérios de contracepção exigidos (vide "Gravidez e Lactação")], mulheres no período de lactação, hipervitaminose A preexistente (vide "Reações Adversas"), pacientes que fazem uso concomitante de tetraciclinas e derivados (vide "Advertências e Precauções"), pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados (vide "Advertências e Precauções").

A isotretinoína é também contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à isotretinoína ou a algum de seus componentes.
A isotretinoína contém óleo de soja, óleo de soja parcialmente hidrogenado. Portanto, a isotretinoína está contraindicada a pacientes alérgicos à soja.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (vide "Advertências e Precauções").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez

Gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com isotretinoína.

A isotretinoína é **TERATOGÊNICA**.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento ou no mês seguinte ao término da medicação, independentemente da quantidade de medicação ou mesmo por curto período de tratamento, há grande risco de malformações graves do feto e também de aborto espontâneo. As anormalidades fetais humanas associadas à administração da isotretinoína incluem: anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação/anormalidade cerebelar, microcefalia), dismorfismo facial, fenda palatina, anormalidades no ouvido externo (microtia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes), anormalidades oculares (microftalmia), anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais), anormalidades no timo e glândulas paratireoides.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com isotretinoína ou durante o mês seguinte após sua interrupção, existe um grande risco de malformações graves do feto. Nesses casos, o tratamento deve ser interrompido e a paciente deve ser encaminhada a um médico especializado ou experiente em teratologia para avaliação e aconselhamento.

A isotretinoína é contraindicada a mulheres que possuem potencial de engravidar, a menos que a paciente satisfaça todas as seguintes condições:

- deve ter formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos);
- testes negativos de gravidez devem ser obtidos antes, durante e cinco semanas após o término do tratamento. Os resultados desses testes devem ser documentados;
- deve ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e 1 mês após tratamento com isotretinoína;
- entende o risco teratogênico;
- deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- entende a necessidade de rigoroso controle mensal;
- está informada e entende as potenciais consequências da gestação e que necessita de rápida avaliação médica se ocorrer risco de gestação;
- mesmo em amenorreia, ela deve manter todas as recomendações de contracepção efetiva;
- deve confirmar que compreendeu as precauções;
- usa e entende a necessidade de medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- deve usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína, durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica. Pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e., método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador, sendo um hormonal e o outro de barreira;
- deve ter teste de gravidez confiável negativo, supervisionado pelo médico, no mínimo 11 dias antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez;
- deve aceitar realizar o teste de gravidez durante o tratamento e cinco semanas após a interrupção do tratamento;
- deve iniciar a terapêutica com isotretinoína somente no segundo ou terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;
- em caso de repetição do tratamento, ela deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e ininterruptas 1 mês antes, durante e até cinco semanas após a terapêutica com isotretinoína, e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- deve ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de se submeter a medidas contraceptivas confiáveis, como foi explicado para ela.

Mesmo pacientes do sexo feminino que normalmente não utilizam métodos anticoncepcionais por causa do histórico de infertilidade (exceto em caso de histerectomia) ou que dizem não apresentar atividade sexual devem ser aconselhadas a usar medidas contraceptivas eficazes enquanto tomarem isotretinoína, seguindo as instruções citadas anteriormente.

A EMS, em comum acordo com o Ministério da Saúde, preconiza que a isotretinoína seja prescrita segundo a Portaria 344, de 1o de fevereiro de 1999, devendo a receita ser acompanhada da Notificação de Receita Especial para os retinoides sistêmicos e Termo de Consentimento Informado, que enfatiza a necessidade de contracepção e prevenção da gravidez. As informações sobre prevenção de gravidez devem ser dadas para todos os pacientes, tanto de forma oral quanto escrita. O médico prescritor deve garantir que o potencial de gravidez foi avaliado para todas as pacientes do sexo feminino.

Deve-se realizar teste de gravidez de alta sensibilidade nos três primeiros dias do ciclo menstrual, com as seguintes recomendações:

– antes de iniciar o tratamento: deve ser realizado teste de gravidez antes de iniciar o método contraceptivo, os resultados devem ser documentados. Em pacientes com ciclos menstruais irregulares, o teste deverá ser realizado três semanas após a última relação sexual sem proteção. O médico deve orientar a paciente em relação às medidas contraceptivas;
– o teste de gravidez também deverá ser realizado durante a consulta para início do tratamento ou três dias antes, para excluir a possibilidade de gestação quando se inicia a medicação. As pacientes devem ter iniciado os métodos contraceptivos no mês anterior;
– nos retornos mensais: os retornos devem ser realizados a cada 28 dias. O teste de gravidez deverá ser realizado no dia da consulta ou três dias antes da visita ao médico;
– no final do tratamento: após cinco semanas do término do tratamento, o teste de gravidez deverá ser realizado para excluir gestação.

Lactação
A isotretinoína é altamente lipofílica, por isso, a passagem do fármaco para o leite materno é muito provável. Por causa dos efeitos adversos potenciais, o uso da isotretinoína deve ser evitado durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Distúrbios hepatobiliares
A função hepática ou enzimas devem ser examinadas antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Elevações transitórias e reversíveis das transaminases têm sido relatadas. Em vários casos, essas alterações foram dentro da variação normal e retornaram aos níveis basais durante o tratamento. Entretanto, quando os níveis de transaminases se alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Metabolismo lipídico
Os lípides séricos (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Os lípides séricos geralmente retornam ao normal ao se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. As alterações nos lípides séricos podem responder a medidas dietéticas.
Recomenda-se o controle de elevações clinicamente significativas de triglicérides séricos, pois níveis maiores que 800 mg/dL estão relacionados, às vezes, com pancreatite aguda, potencialmente fatal (vide "Reações Adversas"). Portanto, isotretinoína deve ser descontinuada caso ocorra hipertrigliceridemia incontrolável ou sintomas de pancreatite.

Distúrbios psiquiátricos
Depressão, sintomas psicóticos, raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados em pacientes tratados com isotretinoína. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida para esses eventos, cuidados especiais precisam ser tomados em pacientes com história de depressão e todos os pacientes devem ser supervisionados quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, caso necessário. A interrupção da isotretinoína pode não resultar em alívio dos sintomas, e a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Distúrbios do musculoesquelético e do tecido conectivo
Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises, hiperosteose e calcificações de tendões e ligamentos, têm ocorrido após vários anos de administração de altas doses para tratamento de desordens da queratinização. A dose diária é cumulativa, e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede àquela recomendada para o tratamento da acne. Dessa forma, uma avaliação cuidadosa do risco/benefício deve ser realizada para cada paciente.
Mialgia e artralgia podem ocorrer e podem estar associadas à redução da tolerância ao exercício intenso.
Aumentos isolados de CPK sérica têm sido relatados em pacientes tratados com isotretinoína, particularmente aqueles sob atividade física intensa.

Distúrbios do sangue
Diminuição da contagem de células vermelhas, diminuição da contagem de células brancas (incluindo neutropenia grave e raros relatos de agranulocitose). A isotretinoína deverá ser interrompida se ocorrer redução clinicamente significativa na contagem de células brancas.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Exacerbações agudas do quadro de acne são ocasionalmente vistas no período inicial do tratamento (usualmente de sete a dez dias) e, geralmente, não necessitam de ajuste de dose.
Exposições à luz solar e aos raios ultravioleta devem ser evitados. Quando necessário, utilizar fatores de proteção elevados com FPS superior a 15.
O uso associado de agentes queratolíticos ou esfoliantes tópicos deve ser evitado, por causa do risco de irritação cutânea.

Dermabrasão agressiva, química e tratamentos cutâneos com laser devem ser evitados em pacientes que usam isotretinoína e até cinco ou seis meses após o tratamento, por causa do risco de cicatrização hipertrófica em áreas atípicas e mais raramente hiper ou hipopigmentação nas áreas tratadas.
A depilação mecânica (com cera) deve ser evitada durante e pelo menos por período de seis meses após o tratamento, por causa da possibilidade de exulceração, cicatriz ou dermatite.
Os pacientes devem ser orientados a utilizar emolientes/umectantes labiais no início do tratamento para evitar o ressecamento labial.
Reações cutâneas graves (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) associadas ao uso da isotretinoína têm sido reportadas pós-comercialização. Esses eventos podem ser graves e resultar em morte, eventos com risco de vida, hospitalização ou incapacidade. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para reações cutâneas graves, e isotretinoína deve ser descontinuada se for considerado necessário.

Distúrbios visuais
Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados. Ressecamento ocular, blefarite, conjuntivite, opacidades nas córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente são resolvidos após descontinuação do tratamento. O ressecamento ocular pode ser minimizado com o uso de lubrificantes oculares e lágrimas artificiais. Por causa da possibilidade de ocorrer ceratite, pacientes com ressecamento ocular devem ser monitorados. Pacientes com dificuldades visuais devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica, e a suspensão da isotretinoína deve ser considerada. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato, e os pacientes podem necessitar do uso dos óculos durante o tratamento.

Hipertensão intracraniana benigna
Casos raros de hipertensão intracraniana benigna ("pseudotumor cerebral") têm sido relatados, alguns com uso concomitante de tetraciclinas (vide "Interações Medicamentosas"). Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e papiledema. Pacientes com quadro de hipertensão intracraniana benigna devem interromper o uso da isotretinoína imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclinas deve ser evitado.

Distúrbio gastrintestinal
A isotretinoína tem sido associada com doença inflamatória intestinal (incluindo ileíte regional e doença de Crohn) em pacientes sem história prévia de desordens intestinais. Pacientes com diarreia grave (hemorrágica) devem descontinuar isotretinoína imediatamente.

Reações alérgicas
Reações anafiláticas têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinoides. Reações alérgicas cutâneas são relatadas raramente. Casos graves de vasculite alérgica, geralmente com púrpura (hematomas e equimoses) das extremidades e envolvimento extracutâneo, têm sido relatados. Reações alérgicas graves requerem interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa.

Precauções para grupos de pacientes especiais
Em pacientes de alto risco (com diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico) que se submetem ao tratamento com isotretinoína, pode ser necessário realizar os exames dos valores lipídicos e glicemia mais frequentemente. Em pacientes portadores ou com suspeita de diabetes, recomenda-se a verificação frequente dos níveis da glicose sanguínea. Altos níveis sanguíneos de glicose em jejum e novos casos de diabetes foram diagnosticados durante a terapêutica com isotretinoína.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Fertilidade

A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que utilizam isotretinoína (vide "Características Farmacológicas").

Teste de gravidez
Mulheres com potencial reprodutivo devem realizar teste de gravidez antes do tratamento, durante o tratamento e cinco semanas após o término do tratamento com isotretinoína (vide "Advertências e Precauções").

Contracepção
A isotretinoína por ser teratogênica, mulheres com potencial reprodutivo devem cumprir com as informações (vide "Advertências e Precauções").

Mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e., método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador. Contracepção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica, mesmo em pacientes com amenorreia (vide "Advertências e Precauções").

Pacientes pediátricos
O uso da isotretinoína em pacientes com idade inferior a 12 anos não foi estudado.

Pacientes idosos
Os estudos com isotretinoína em pacientes acima de 65 anos são experimentais em outras condições que não a acne. Como pacientes idosos podem apresentar diminuição da função renal e dislipidemias decorrentes da idade, recomenda-se acompanhamento e monitorização frequente dos níveis séricos de creatinina, colesterol, triglicérides e da função renal.

Pacientes do sexo masculino
Os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários da isotretinoína não são suficientes para representar risco de teratogenicidade.
Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a não repassar a medicação a outras pessoas, principalmente do sexo feminino.

Capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas
Diminuição da visão noturna tem ocorrido durante o tratamento com isotretinoína e, em raros casos, tem persistido após interrupção do tratamento. Por causa do início súbito em alguns casos, os pacientes devem ser avisados desse problema potencial e dos cuidados ao dirigir qualquer veículo ou operar máquina à noite.

Precauções adicionais
Preparações de microdoses de progesterona podem ser um método contraceptivo inadequado durante o tratamento com isotretinoína.

Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento.

A doação de sangue pelos pacientes deve ser evitada durante e até um mês após o tratamento com isotretinoína, para prevenir exposição acidental e risco potencial para fetos de gestantes que se submetam a transfusões.

A medicação deverá ser prescrita em quantidade suficiente para 30 dias de tratamento.

A dispensação da medicação deve seguir o período estabelecido pela regulamentação vigente. Recomenda–se que a dispensação da isotretinoína deva ocorrer no mesmo dia e, no máximo, 7 dias após a data da prescrição.

Até o momento, não há informações de que isotretinoína possa causar doping. Em caso de dúvidas, consulte seu médico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A terapêutica concomitante da isotretinoína e vitamina A deve ser evitada, pois os sintomas de hipervitaminose A podem ser intensificados.
Raros casos de hipertensão intracraniana benigna, "pseudotumor cerebral", têm sido relatados. Alguns deles envolvendo o uso concomitante de tetraciclinas e derivados. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.
A terapia combinada da isotretinoína com carbamazepina ou fenitoína pode resultar em redução na concentração plasmática de carbamazepina ou fenitoína, sendo recomendada a monitorização dos níveis séricos desses fármacos, durante o tratamento com isotretinoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com prazo de validade vencido
Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao final do tratamento.
O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser desprezados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

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

Características físicas e organolépticas:
Cápsula mole na cor rosa, contendo líquido viscoso, amarelo alaranjado e opaco e formato oval.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas da isotretinoína devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.
A isotretinoína somente deve ser prescrita por médicos que tenham experiência no uso de retinoides sistêmicos e entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína. A resposta terapêutica a isotretinoína e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento.
O tratamento utilizando isotretinoína deve ser iniciado com 0,5 mg/Kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 – 1,0 mg/Kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne no tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/Kg.
A dose cumulativa de 120 – 150 mg/Kg por tratamento tem sido documentada para aumentar o índice de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária. Remissão completa da acne ocorre geralmente entre 16 – 24 semanas de tratamento. Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, consequentemente, durante um período maior de tratamento.
Na maioria dos pacientes, a resolução completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com isotretinoína deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da acne até oito semanas após o término do tratamento, o uso não deve ser reiniciado antes desse período.

Instruções de dose especial
Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento com isotretinoína deve ser iniciado com uma dose menor e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade. A dose deverá ser aumentada até 1 mg/Kg/dia ou até a dose diária máxima tolerada pelo paciente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Alguns efeitos adversos da isotretinoína são dose-dependentes. Com a dose recomendada, o risco/benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são geralmente reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento. Alguns podem persistir após a suspensão da medicação.
Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos investigacionais e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com isotretinoína é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e membranas mucosas, por exemplo, dos lábios, da passagem nasal e dos olhos).

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: anemia, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia), elevação da taxa de sedimentação.
Desordens sensoriais: blefarite, conjuntivite, irritação ocular, ressecamento ocular.
Desordens hepáticas e biliares: elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas.
Pele e anexos: fragilidade cutânea, prurido, ressecamento da pele e lábios.
Desordens do sistema musculoesquelético: mialgia (dores musculares), artralgia (dores articulares), lombalgia (dor na região lombar).
Alterações laboratoriais: aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: neutropenia.
Desordens do sistema nervoso central: cefaleia.
Desordens do sistema respiratório: ressecamento da mucosa nasal (epistaxe).
Outras reações: hematúria, proteinúria.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: depressão.
Pele e anexos: alopecia reversível, reações alérgicas da pele.
Outras reações: hipersensibilidade sistêmica.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Infecções: infecções bacterianas locais ou sistêmicas por microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*).
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: linfadenopatia.
Alterações laboratoriais: hiperuricemia, diabetes mellitus, células brancas na urina.
Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral), alterações comportamentais, tentativa de suicídio, suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia, parestesia, síncope.
Desordens sensoriais: distúrbios visuais, catarata lenticular, visão turva, distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), intolerância a lentes de contato, opacidade da córnea, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), ceratite, fotofobia, papiledema, como sinal de hipertensão intracraniana benigna, audição comprometida em algumas frequências e zumbido.
Desordens do sistema respiratório: broncoespasmo (particularmente em pacientes com uma história prévia de asma), ressecamento da faringe (rouquidão).
Desordens do sistema gastrintestinal: colite, ileíte e hemorragia gastrintestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com isotretinoína, especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides apresentam risco de desenvolver pancreatite (pancreatite fatal raramente relatada).
Desordens hepáticas e biliares: hepatite.
Desordens cardiovasculares: palpitação, taquicardia.
Pele e anexos: exantema, acne fulminante, piora da acne (ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas), dermatite facial, distrofia ungueal, hirsutismo, granuloma piogênico, paroníquia, sudorese, hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, aumento na formação de tecidos de granulação.
Desordens do sistema musculoesquelético: hiperosteose, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, fechamento epifisário prematuro, tendinite.
Outras reações: glomerulonefrite, vasculite (inflamação da parede dos vasos) (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, edema e fadiga.

Reações sem frequência estabelecida: diminuição da contagem de células brancas sanguíneas, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócritos), respostas alérgicas, infecções (incluindo herpes simples disseminado), irregularidades menstruais, alterações urogenitais não específicas, doença vascular trombótica, perda de peso e adelgaçamento de cabelos, surdez, disfunção sexual, inclusive disfunção erétil e diminuição da libido.

Pós-comercialização
Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (vide "Advertências e precauções") e infarto cerebral foram relatados com o uso da isotretinoína.
Casos sérios de rabdomiólise foram relatados, frequentemente levando à hospitalização e alguns casos com evolução fatal, particularmente naqueles que realizam atividade física intensa.
Casos de surdez foram relatados com o uso da isotretinoína. Interrompa o uso da isotretinoína e procure seu médico se sua audição piorar ou se você apresentar tinido. Sua perda auditiva pode ser permanente.
Além disso observou-se alterações ligadas ao sistema reprodutivo como disfunção sexual, inclusive disfunção erétil e diminuição da libido.

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

10. SUPERDOSE
Sinais de hipervitaminose A podem aparecer em casos de superdose. Lavagem estomacal pode ser indicada nas primeiras horas após a superdose.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.1120
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP n° 22.234

Registrado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

ATENÇÃO: RISCO PARA MULHERES GRÁVIDAS, CAUSA GRAVES DEFEITOS NA FACE, NAS ORELHAS, NO CORAÇÃO E NO SISTEMA NERVOSO DO FETO.





Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/10/2022.

bula-prof-546723-EMS

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/01/2016	1199411/16-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas.
14/12/2018	1181603/18-1	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas.
							-Características Farmacológicas -Contraindicações -Advertências e Precauções -Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	

							-Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Dizeres Legais		
13/04/2021	1410427/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. - Reações Adversas	VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Cápsula mole de 10 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades. *Embalagem hospitalar
							9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

isotretinoína

EMS S/A

Cápsula mole

20 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
isotretinoína
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

Retinoide de ação antisseborreica específica para tratamento oral de acne grave, nódulo-cística e conglobata e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento.

APRESENTAÇÕES
Cápsula mole de 20 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula mole de 20 mg contém:
isotretinoína .....20 mg
excipiente* q.s.p.….....1 cap mole
*óleo de soja, acetato de racealfatocoferol, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, óleo de soja parcialmente hidrogenado, triglicérides de óleo de palma, cera amarela de abelha.
Componentes da cápsula: sorbitol, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, vermelho de ponceau.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A isotretinoína é indicada para o tratamento de formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A hiperqueratinização da unidade pilossebácea leva à compactação dos corneócitos no ducto, à obstrução pela queratina e ao excesso de sebo, por isso ocorre a formação dos comedões e, eventualmente, das lesões inflamatórias. A isotretinoína inibe a proliferação dos sebócitos e parece regularizar o processo de diferenciação celular. O sebo é o principal substrato para o crescimento de *Propionibacterium acnes*, de modo que, com a redução da produção de sebo, ocorre inibição da colonização bacteriana do ducto.
A isotretinoína oral representa uma terapia efetiva para a acne, resultando em remissão prolongada da doença na maioria dos pacientes. Um estudo que envolveu 88 pacientes portadores de acne grave e/ou quadros resistentes à terapêutica convencional tratados com isotretinoína oral, na dose diária de 0,5 – 1 mg/Kg/dia e dose cumulativa ≥ 120 mg/Kg, resultou em 85% de melhora clínica após quatro meses de tratamento. Os pacientes foram acompanhados durante dez anos após o término do tratamento: 60% apresentaram remissão completa da doença e 23% necessitaram de um segundo curso de tratamento.

Referências bibliográficas
1. Shalita AR, Armstrong RB, Leyden JJ, et al. Isotretinoin revisited. Cutis 42: 1-19, 1988.
2. Jones DH. The role and mechanism of action of 13-cis-retinoic acid in the treatment of severe (nodulocystic) acne. Pharmacol Ther 40: 91-106, 1989.
3. Layton AM, Stainforth JM and Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. J Dermatol Treat 1993;4:S2-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
A isotretinoína é um estereoisômero sintético do ácido all-trans-retinoico (tretinoína). Ela é muito eficaz na cura da acne, pois age em todos os fatores etiológicos da doença: produção sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização do ducto com *Propionibacterium acnes* e processo inflamatório.
O mecanismo de ação da isotretinoína ainda não foi elucidado em detalhes, mas já se estabeleceu que a melhora observada no quadro clínico da acne grave está associada à supressão dose-dependente da atividade da glândula sebácea e à redução do tamanho das glândulas sebáceas demonstrada histologicamente. Estabeleceu-se, também, o efeito anti-inflamatório dérmico da isotretinoína.
O tempo médio de início de ação farmacológica com resultado clínico é variável, mas estimado entre oito e dezesseis semanas.

Farmacocinética
Por ser a cinética da isotretinoína e de seus metabólitos linear, suas concentrações plasmáticas, durante o tratamento, podem ser previstas por meio de dados de uma única dose. Essa propriedade também demonstra alguma evidência de que a atividade das enzimas hepáticas metabolizadoras não é induzida pela isotretinoína.

Absorção
A absorção da isotretinoína no trato gastrintestinal é variável e a biodisponibilidade absoluta da isotretinoína não foi determinada, pois a preparação intravenosa do composto não está disponível para uso em humanos; porém, estudos em cachorros sugerem que a biodisponibilidade sistêmica seja variável e razoavelmente baixa.
Em pacientes com acne no estado de equilíbrio, a concentração sanguínea máxima (Cmáx) de 310 ng/mL (variação: 188 – 473 ng/mL) foi observada de duas a quatro horas após administração de 80 mg/dia da isotretinoína em pacientes em jejum. As concentrações plasmáticas da isotretinoína são cerca de 1,7 vez maiores que as concentrações sanguíneas, por causa da baixa penetração da isotretinoína dentro das hemácias.
Quando a isotretinoína é ingerida com alimentos, sua biodisponibilidade é dobrada, quando comparada com a administração em jejum.

Distribuição
A isotretinoína liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,9%); portanto, a fração livre do fármaco (farmacologicamente ativo) é inferior a 0,1% em ampla variedade de concentrações terapêuticas.
O volume de distribuição da isotretinoína é desconhecido no homem, uma vez que a substância não está disponível para administração intravenosa.
Concentrações sanguíneas da isotretinoína no estado de equilíbrio (Cmín, ss) em pacientes com acne grave tratados com 40 mg, duas vezes ao dia, variaram de 120 a 200 ng/mL. A concentração de 4-oxo-isotretinoína nesses pacientes foi duas a cinco vezes maior que as concentrações da isotretinoína. Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual da isotretinoína.
Concentrações da isotretinoína na epiderme representam somente a metade daquelas presentes no soro sanguíneo.

Metabolismo
Após administração oral da isotretinoína, três metabólitos principais têm sido identificados no plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ambos ácidos trans-retinoicos) e 4-oxo-tretinoína. O principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, com concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio 2,5 vezes superiores as dos outros compostos. Outros metabólitos foram detectados, porém não foram completamente identificados, incluindo conjugados glicurônicos.
Os metabólitos da isotretinoína mostraram atividade biológica em vários testes in vitro. Portanto, o perfil clínico observado em pacientes poderia ser o resultado da atividade farmacológica da isotretinoína e seus metabólitos. Estudo clínico que envolveu 74 pacientes demonstrou que a administração oral de 4-oxo-isotretinoína resultou em redução significativa da taxa de excreção de sebo, o que comprova que a 4-oxo-isotretinoína contribui, de forma significativa, para a atividade terapêutica da isotretinoína. Nesse estudo, a administração oral de 4-oxo-isotretinoína não afetou a concentração endógena da isotretinoína e tretinoína, sugerindo que a atividade da 4-oxo-isotretinoína é mediada pela 4-oxo-tretinoína.
Como a isotretinoína e tretinoína (ambas ácidos trans-retinoicos) são metabolizadas reversivelmente (interconvertidas), o metabolismo da tretinoína é relacionado com o da isotretinoína. O metabolismo pré-sistêmico da isotretinoína foi demonstrado em um estudo clínico que envolveu dez voluntários.

A circulação entero-hepática pode ter papel importante na farmacocinética da isotretinoína nos humanos.
Estudos de metabolismo in vitro têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas do citocromo P450 (CYP) no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Nenhuma forma isolada parece ter papel predominante. Os CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP3A4 parecem ter as maiores contribuições no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína. Os CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP2C8, CYP3A4, CYP2A6 e CYP2E1 contribuem para o metabolismo da isotretinoína. O CYP26 é também conhecido como metabolizador de retinoides. A isotretinoína e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade do CYP.

Eliminação
Após administração oral da isotretinoína radioativa, frações aproximadamente equivalentes da dose são recuperadas na urina e nas fezes. Após administração oral da isotretinoína, a meia-vida de eliminação terminal do fármaco inalterado em pacientes com acne ocorre, em média, em 19 horas. A meia-vida de eliminação terminal de 4-oxo-isotretinoína é maior, sendo, em média, 29 horas.
A isotretinoína é um retinoide fisiológico, e concentrações endógenas de retinoides são observadas em, aproximadamente, duas semanas após o término do tratamento com a isotretinoína.

Farmacocinética em populações especiais

A isotretinoína é contraindicada a pacientes com insuficiência hepática, por isso existe pouca informação sobre a cinética da isotretinoína nessa população.
Insuficiência renal aguda ou crônica grave não afeta a farmacocinética da isotretinoína. A isotretinoína pode ser administrada a pacientes com insuficiência renal (vide "Posologia e Modo de Usar").

Genotoxicidade e Carcinogenicidade
A isotretinoína não demonstrou ser mutagênica ou carcinogênica em ensaios in vitro ou em testes em animais in vivo, respectivamente.

Fertilidade em homens
A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que tomam a isotretinoína.

Toxicidade reprodutiva
Como outros derivados da vitamina A, a isotretinoína demonstrou ser teratogênica e embriotóxica em experimentos com animais (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções").

Por causa do potencial teratogênico da isotretinoína, há consequências terapêuticas da administração desse medicamento a mulheres em idade fértil.

Outros
Toxicidade aguda
A toxicidade oral aguda da isotretinoína foi determinada em várias espécies animais. A dose letal mediana é de aproximadamente 2.000 mg/Kg em coelhos, cerca de 3.000 mg/Kg em camundongos e mais de 4.000 mg/Kg em ratos.

Toxicidade crônica
Um estudo de longo prazo, durante dois anos, em ratos (utilizando doses da isotretinoína de 2, 8 e 32 mg/Kg/dia) revelou indícios de perda de cabelo parcial e triglicérides plasmáticos elevados nos grupos de dose mais elevada. O espectro de efeitos adversos da isotretinoína no roedor assemelha-se ao da vitamina A, mas não inclui calcificações maciças de tecidos e órgãos, como observados com o uso da vitamina A em ratos. As alterações nas células hepáticas observadas com o uso da vitamina A não ocorreram com o uso da isotretinoína.

Todos os efeitos adversos observados da síndrome hipervitaminose A foram espontaneamente reversíveis após a descontinuação da isotretinoína. Mesmo os animais experimentais em estado geral ruim haviam se recuperado dentro de uma a duas semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Categoria de risco na gravidez: X.
Em estudo em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, e houve clara evidência de risco para o feto maior que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento que não satisfaçam os critérios de contracepção exigidos (vide "Gravidez e Lactação").

Atenção – risco para mulheres grávidas. Causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto.

A isotretinoína é contraindicada nos seguintes casos: gravidez [em mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que essas pacientes satisfaçam todos os critérios de contracepção exigidos (vide "Gravidez e Lactação")], mulheres no período de lactação, hipervitaminose A preexistente (vide "Reações Adversas"), pacientes que fazem uso concomitante de tetraciclinas e derivados (vide "Advertências e Precauções"), pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados (vide "Advertências e Precauções").

A isotretinoína é também contraindicada a pacientes com hipersensibilidade conhecida à isotretinoína ou a algum de seus componentes.
A isotretinoína contém óleo de soja, óleo de soja parcialmente hidrogenado. Portanto, a isotretinoína está contraindicada a pacientes alérgicos à soja.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (vide "Advertências e Precauções").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez

Gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com isotretinoína.

A isotretinoína é **TERATOGÊNICA**.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento ou no mês seguinte ao término da medicação, independentemente da quantidade de medicação ou mesmo por curto período de tratamento, há grande risco de malformações graves do feto e também de aborto espontâneo. As anormalidades fetais humanas associadas à administração da isotretinoína incluem: anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação/anormalidade cerebelar, microcefalia), dismorfismo facial, fenda palatina, anormalidades no ouvido externo (microtia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes), anormalidades oculares (microftalmia), anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais), anormalidades no timo e glândulas paratireoides.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com isotretinoína ou durante o mês seguinte após sua interrupção, existe um grande risco de malformações graves do feto. Nesses casos, o tratamento deve ser interrompido e a paciente deve ser encaminhada a um médico especializado ou experiente em teratologia para avaliação e aconselhamento.

A isotretinoína é contraindicada a mulheres que possuem potencial de engravidar, a menos que a paciente satisfaça todas as seguintes condições:

- deve ter formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos);
- testes negativos de gravidez devem ser obtidos antes, durante e cinco semanas após o término do tratamento. Os resultados desses testes devem ser documentados;
- deve ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e 1 mês após tratamento com isotretinoína;
- entende o risco teratogênico;
- deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- entende a necessidade de rigoroso controle mensal;
- está informada e entende as potenciais consequências da gestação e que necessita de rápida avaliação médica se ocorrer risco de gestação;
- mesmo em amenorreia, ela deve manter todas as recomendações de contracepção efetiva;
- deve confirmar que compreendeu as precauções;
- usa e entende a necessidade de medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- deve usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína, durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica. Pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e., método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador, sendo um hormonal e o outro de barreira;
- deve ter teste de gravidez negativo, supervisionado pelo médico, no mínimo 11 dias antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez;
- deve aceitar realizar o teste de gravidez durante o tratamento e cinco semanas após a interrupção do tratamento;
- deve iniciar a terapêutica com isotretinoína somente no segundo ou terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;
- em caso de repetição do tratamento, ela deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e ininterruptas 1 mês antes, durante e até cinco semanas após a terapêutica com isotretinoína, e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- deve ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de se submeter a medidas contraceptivas confiáveis, como foi explicado para ela.

Mesmo pacientes do sexo feminino que normalmente não utilizam métodos anticoncepcionais por causa do histórico de infertilidade (exceto em caso de histerectomia) ou que dizem não apresentar atividade sexual devem ser aconselhadas a usar medidas contraceptivas eficazes enquanto tomarem isotretinoína, seguindo as instruções citadas anteriormente.

A EMS, em comum acordo com o Ministério da Saúde, preconiza que a isotretinoína seja prescrita segundo a Portaria 344, de 1º de fevereiro de 1999, devendo a receita ser acompanhada da Notificação de Receita Especial para os retinoides sistêmicos e Termo de Consentimento Informado, que enfatiza a necessidade de contracepção e prevenção da gravidez.
As informações sobre prevenção de gravidez devem ser dadas para todos os pacientes, tanto de forma oral quanto escrita. O médico prescritor deve garantir que o potencial de gravidez foi avaliado para todas as pacientes do sexo feminino.

Deve-se realizar teste de gravidez de alta sensibilidade nos três primeiros dias do ciclo menstrual, com as seguintes recomendações:
– antes de iniciar o tratamento: deve ser realizado teste de gravidez antes de iniciar o método contraceptivo, os resultados devem ser documentados. Em pacientes com ciclos menstruais irregulares, o teste deverá ser realizado três semanas após a última relação sexual sem proteção. O médico deve orientar a paciente em relação às medidas contraceptivas;
– o teste de gravidez também deverá ser realizado durante a consulta para início do tratamento ou três dias antes, para excluir a possibilidade de gestação quando se inicia a medicação. As pacientes devem ter iniciado os métodos contraceptivos no mês anterior;
– nos retornos mensais: os retornos devem ser realizados a cada 28 dias. O teste de gravidez deverá ser realizado no dia da consulta ou três dias antes da visita ao médico;
– no final do tratamento: após cinco semanas do término do tratamento, o teste de gravidez deverá ser realizado para excluir gestação.

Lactação
A isotretinoína é altamente lipofílica, por isso, a passagem do fármaco para o leite materno é muito provável. Por causa dos efeitos adversos potenciais, o uso da isotretinoína deve ser evitado durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Distúrbios hepatobiliares
A função hepática ou enzimas devem ser examinadas antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Elevações transitórias e reversíveis das transaminases têm sido relatadas. Em vários casos, essas alterações foram dentro da variação normal e retornaram aos níveis basais durante o tratamento. Entretanto, quando os níveis de transaminases se alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Metabolismo lipídico
Os lípides séricos (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Os lípides séricos geralmente retornam ao normal ao se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. As alterações nos lípides séricos podem responder a medidas dietéticas.
Recomenda-se o controle de elevações clinicamente significativas de triglicérides séricos, pois níveis maiores que 800 mg/dL estão relacionados, às vezes, com pancreatite aguda, potencialmente fatal (vide "Reações Adversas"). Portanto, isotretinoína deve ser descontinuada caso ocorra hipertrigliceridemia incontrolável ou sintomas de pancreatite.

Distúrbios psiquiátricos
Depressão, sintomas psicóticos, raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados em pacientes tratados com isotretinoína. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida para esses eventos, cuidados especiais precisam ser tomados em pacientes com história de depressão e todos os pacientes devem ser supervisionados quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, caso necessário. A interrupção da isotretinoína pode não resultar em alívio dos sintomas, e a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Distúrbios do musculoesquelético e do tecido conectivo
Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises, hiperosteose e calcificações de tendões e ligamentos, têm ocorrido após vários anos de administração de altas doses para tratamento de desordens da queratinização. A dose diária é cumulativa, e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede àquela recomendada para o tratamento da acne. Dessa forma, uma avaliação cuidadosa do risco/benefício deve ser realizada para cada paciente.
Mialgia e artralgia podem ocorrer e podem estar associadas à redução da tolerância ao exercício intenso.
Aumentos isolados de CPK sérica têm sido relatados em pacientes tratados com isotretinoína, particularmente aqueles sob atividade física intensa.

Distúrbios do sangue
Diminuição da contagem de células vermelhas, diminuição da contagem de células brancas (incluindo neutropenia grave e raros relatos de agranulocitose). A isotretinoína deverá ser interrompida se ocorrer redução clinicamente significativa na contagem de células brancas.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Exacerbações agudas do quadro de acne são ocasionalmente vistas no período inicial do tratamento (usualmente de sete a dez dias) e, geralmente, não necessitam de ajuste de dose.
Exposições à luz solar e aos raios ultravioleta devem ser evitados. Quando necessário, utilizar fatores de proteção elevados com FPS superior a 15.

O uso associado de agentes queratolíticos ou esfoliantes tópicos deve ser evitado, por causa do risco de irritação cutânea.
Dermabrasão agressiva, química e tratamentos cutâneos com laser devem ser evitados em pacientes que usam isotretinoína e até cinco ou seis meses após o tratamento, por causa do risco de cicatrização hipertrófica em áreas atípicas e mais raramente hiper ou hipopigmentação nas áreas tratadas.
A depilação mecânica (com cera) deve ser evitada durante e pelo menos por período de seis meses após o tratamento, por causa da possibilidade de exulceração, cicatriz ou dermatite.
Os pacientes devem ser orientados a utilizar emolientes/umectantes labiais no início do tratamento para evitar o ressecamento labial.
Reações cutâneas graves (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) associadas ao uso da isotretinoína têm sido reportadas pós-comercialização. Esses eventos podem ser graves e resultar em morte, eventos com risco de vida, hospitalização ou incapacidade. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para reações cutâneas graves, e isotretinoína deve ser descontinuada se for considerado necessário.

Distúrbios visuais
Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados. Ressecamento ocular, blefarite, conjuntivite, opacidades nas córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente são resolvidos após descontinuação do tratamento. O ressecamento ocular pode ser minimizado com o uso de lubrificantes oculares e lágrimas artificiais. Por causa da possibilidade de ocorrer ceratite, pacientes com ressecamento ocular devem ser monitorados. Pacientes com dificuldades visuais devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica, e a suspensão da isotretinoína deve ser considerada. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato, e os pacientes podem necessitar do uso dos óculos durante o tratamento.

Hipertensão intracraniana benigna
Casos raros de hipertensão intracraniana benigna ("pseudotumor cerebral") têm sido relatados, alguns com uso concomitante de tetraciclinas (vide "Interações Medicamentosas"). Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e papiledema. Pacientes com quadro de hipertensão intracraniana benigna devem interromper o uso da isotretinoína imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclinas deve ser evitado.

Distúrbio gastrintestinal
A isotretinoína tem sido associada com doença inflamatória intestinal (incluindo ileíte regional e doença de Crohn) em pacientes sem história prévia de desordens intestinais. Pacientes com diarreia grave (hemorrágica) devem descontinuar isotretinoína imediatamente.

Reações alérgicas
Reações anafiláticas têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinoides. Reações alérgicas cutâneas são relatadas raramente. Casos graves de vasculite alérgica, geralmente com púrpura (hematomas e equimoses) das extremidades e envolvimento extracutâneo, têm sido relatados. Reações alérgicas graves requerem interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa.

Precauções para grupos de pacientes especiais
Em pacientes de alto risco (com diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico) que se submetem ao tratamento com isotretinoína, pode ser necessário realizar os exames dos valores lipídicos e glicemia mais frequentemente. Em pacientes portadores ou com suspeita de diabetes, recomenda-se a verificação frequente dos níveis da glicose sanguínea. Altos níveis sanguíneos de glicose em jejum e novos casos de diabetes foram diagnosticados durante a terapêutica com isotretinoína.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Fertilidade
A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que utilizam isotretinoína (vide "Características Farmacológicas").

Teste de gravidez
Mulheres com potencial reprodutivo devem realizar teste de gravidez antes do tratamento, durante o tratamento e cinco semanas após o término do tratamento com isotretinoína (vide "Advertências e Precauções").

Contracepção
A isotretinoína por ser teratogênica, mulheres com potencial reprodutivo devem cumprir com as informações (vide "Advertências e Precauções").

Mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e., método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador. Contracepção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica, mesmo em pacientes com amenorreia (vide "Advertências e Precauções").

Pacientes pediátricos
O uso da isotretinoína em pacientes com idade inferior a 12 anos não foi estudado.

Pacientes idosos
Os estudos com isotretinoína em pacientes acima de 65 anos são experimentais em outras condições que não a acne. Como pacientes idosos podem apresentar diminuição da função renal e dislipidemias decorrentes da idade, recomenda-se acompanhamento e monitorização frequente dos níveis séricos de creatinina, colesterol, triglicérides e da função renal.

Pacientes do sexo masculino
Os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários da isotretinoína não são suficientes para representar risco de teratogenicidade.
Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a não repassar a medicação a outras pessoas, principalmente do sexo feminino.

Capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas
Diminuição da visão noturna tem ocorrido durante o tratamento com isotretinoína e, em raros casos, tem persistido após interrupção do tratamento. Por causa do início súbito em alguns casos, os pacientes devem ser avisados desse problema potencial e dos cuidados ao dirigir qualquer veículo ou operar máquina à noite.

Precauções adicionais
Preparações de microdoses de progesterona podem ser um método contraceptivo inadequado durante o tratamento com isotretinoína.

Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento.

A doação de sangue pelos pacientes deve ser evitada durante e até um mês após o tratamento com isotretinoína, para prevenir exposição acidental e risco potencial para fetos de gestantes que se submetam a transfusões.

A medicação deverá ser prescrita em quantidade suficiente para 30 dias de tratamento.

A dispensação da medicação deve seguir o período estabelecido pela regulamentação vigente. Recomenda–se que a dispensação da isotretinoína deva ocorrer no mesmo dia e, no máximo, 7 dias após a data da prescrição.

Até o momento, não há informações de que isotretinoína possa causar doping. Em caso de dúvidas, consulte seu médico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A terapêutica concomitante da isotretinoína e vitamina A deve ser evitada, pois os sintomas de hipervitaminose A podem ser intensificados.
Raros casos de hipertensão intracraniana benigna, "pseudotumor cerebral", têm sido relatados. Alguns deles envolvendo o uso concomitante de tetraciclinas e derivados. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.
A terapia combinada da isotretinoína com carbamazepina ou fenitoína pode resultar em redução na concentração plasmática de carbamazepina ou fenitoína, sendo recomendada a monitorização dos níveis séricos desses fármacos, durante o tratamento com isotretinoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com prazo de validade vencido
Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao final do tratamento.
O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser desprezados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

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

Características físicas e organolépticas:
Cápsula mole na cor castanha/violeta, contendo líquido viscoso, amarelo alaranjado e opaco e formato oval.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas da isotretinoína devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.
A isotretinoína somente deve ser prescrita por médicos que tenham experiência no uso de retinoides sistêmicos e entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína. A resposta terapêutica a isotretinoína e seus efeitos adversos são dose-dependentes, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento.
O tratamento utilizando isotretinoína deve ser iniciado com 0,5 mg/Kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 – 1,0 mg/Kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne no tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/Kg.
A dose cumulativa de 120 – 150 mg/Kg por tratamento tem sido documentada para aumentar o índice de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária. Remissão completa da acne ocorre geralmente entre 16 – 24 semanas de tratamento. Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, consequentemente, durante um período maior de tratamento.
Na maioria dos pacientes, a resolução completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com isotretinoína deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da acne até oito semanas após o término do tratamento, o uso não deve ser reiniciado antes desse período.

Instruções de dose especial
Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento com isotretinoína deve ser iniciado com uma dose menor e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade. A dose deverá ser aumentada até 1 mg/Kg/dia ou até a dose diária máxima tolerada pelo paciente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Alguns efeitos adversos da isotretinoína são dose-dependentes. Com a dose recomendada, o risco/benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são geralmente reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento. Alguns podem persistir após a suspensão da medicação.
Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos investigacionais e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com isotretinoína é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e membranas mucosas, por exemplo, dos lábios, da passagem nasal e dos olhos).

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: anemia, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia), elevação da taxa de sedimentação.
Desordens sensoriais: blefarite, conjuntivite, irritação ocular, ressecamento ocular.
Desordens hepáticas e biliares: elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas.
Pele e anexos: fragilidade cutânea, prurido, ressecamento da pele e lábios.
Desordens do sistema musculoesquelético: mialgia (dores musculares), artralgia (dores articulares), lombalgia (dor na região lombar).
Alterações laboratoriais: aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: neutropenia.
Desordens do sistema nervoso central: cefaleia.
Desordens do sistema respiratório: ressecamento da mucosa nasal (epistaxe).
Outras reações: hematúria, proteinúria.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: depressão.
Pele e anexos: alopecia reversível, reações alérgicas da pele.
Outras reações: hipersensibilidade sistêmica.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Infecções: infecções bacterianas locais ou sistêmicas por microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*).
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: linfadenopatia.
Alterações laboratoriais: hiperuricemia, diabetes mellitus, células brancas na urina.
Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral), alterações comportamentais, tentativa de suicídio, suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia, parestesia, síncope.
Desordens sensoriais: distúrbios visuais, catarata lenticular, visão turva, distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), intolerância a lentes de contato, opacidade da córnea, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), ceratite, fotofobia, papiledema, como sinal de hipertensão intracraniana benigna, audição comprometida em algumas frequências e zumbido.
Desordens do sistema respiratório: broncoespasmo (particularmente em pacientes com uma história prévia de asma), ressecamento da faringe (rouquidão).
Desordens do sistema gastrintestinal: colite, ileíte e hemorragia gastrintestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com isotretinoína, especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides, apresentam risco de desenvolver pancreatite (pancreatite fatal raramente relatada).
Desordens hepáticas e biliares: hepatite.
Desordens cardiovasculares: palpitação, taquicardia.
Pele e anexos: exantema, acne fulminante, piora da acne (ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas), dermatite facial, distrofia ungueal, hirsutismo, granuloma piogênico, paroníquia, sudorese, hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, aumento na formação de tecidos de granulação.
Desordens do sistema musculoesquelético: hiperosteose, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, fechamento epifisário prematuro, tendinite.
Outras reações: glomerulonefrite, vasculite (inflamação da parede dos vasos) (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, edema e fadiga.

Reações sem frequência estabelecida: diminuição da contagem de células brancas sanguíneas, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócritos), respostas alérgicas, infecções (incluindo herpes simples disseminado), irregularidades menstruais, alterações urogenitais não específicas, doença vascular trombótica, perda de peso, adelgaçamento de cabelos e surdez.
- Sistema reprodutivo: disfunção sexual, inclusive disfunção erétil e diminuição da libido.

Pós-comercialização
Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (vide "Advertências e Precauções") e infarto cerebral foram relatados com o uso da isotretinoína.
Casos sérios de rabdomiólise foram relatados, frequentemente levando à hospitalização e alguns casos com evolução fatal, particularmente naqueles que realizam atividade física intensa.
Casos de surdez foram relatados com o uso da isotretinoína. Em caso de piora da audição, ou de ocorrência de tinido, o uso da isotretinoína deve ser interrompido, e a avaliação médica, indicada.

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

10. SUPERDOSE
Sinais de hipervitaminose A podem aparecer em casos de superdose. Lavagem estomacal pode ser indicada nas primeiras horas após a superdose.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.1120
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP n° 22.234

Registrado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

ATENÇÃO: RISCO PARA MULHERES GRÁVIDAS, CAUSA GRAVES DEFEITOS NA FACE, NAS ORELHAS, NO CORAÇÃO E NO SISTEMA NERVOSO DO FETO.





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/10/2022.

bula-prof-546723-EMS

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/01/2016	1199411/16-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas.
14/12/2018	1181603/18-1	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar? Dizeres Legais	VP	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas.
							-Características Farmacológicas -Contraindicações -Advertências e Precauções -Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	

							-Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Dizeres Legais		
13/04/2021	1410427/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. - Reações Adversas	VPS	Cápsula gelatinosa mole de 10 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas. Cápsula gelatinosa mole de 20 mg: Caixas contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* (*embalagem hospitalar) cápsulas.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP	Cápsula mole de 20 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60 ou 90* unidades. *Embalagem hospitalar
							9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CHRON-ASA 5

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS SIGMA PHARMA LTDA	**CNPJ**	00.923.140/0001-31	**Autorização**	1.03.569-5
Processo	25351.024395/0178	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	02/01/2002
Nome Comercial	CHRON-ASA 5	**Registro**	135690022	**Vencimento do registro**	01/2027
Princípio Ativo	MESALAZINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO			**ATC**	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	PO EXT CT ENV AL X 2 G + DIL X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1356900220015	PO PARA PREPARAÇOES EXTEMPORANEA	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	PO EXT CT ENV AL X 3 G + DIL X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1356900220023	PO PARA PREPARAÇOES EXTEMPORANEA	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	PO EXT CT 10 ENV AL X 3 G + DIL X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1356900220031	PO PARA PREPARAÇOES EXTEMPORANEA	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1356900220041	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1356900220058	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50 ATIVA	1356900220066	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 50 CANCELADA OU CADUCA	1356900220074	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 100 CANCELADA OU CADUCA	1356900220082	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1356900220090	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1356900220104	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50 ATIVA	1356900220112	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/08/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

12	500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 50 ATIVA	1356900220120	Comprimido de Liberação Prolongada	02/01/2002	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO PVDC DE LAMINA RÍGIDA TRANSPARENTE) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo até a embalagem primária • **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

13	500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 100 ATIVA	1356900220139	Comprimido de Liberação Prolongada	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 450 ATIVA	1356900220147	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1356900220155	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 450 ATIVA	1356900220163	Comprimido de Liberação Prolongada	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	500 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS PVDC TRANS X 500 ATIVA	1356900220171	Comprimido de Liberação Prolongada	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 450 ATIVA	1356900220181	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	800 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1356900220198	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	800 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 20 ATIVA	1356900220201	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	800 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 ATIVA	1356900220211	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/01/2002	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	800 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 50 ATIVA	1356900220228	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/01/2002	24 meses

CHRON-ASA 5®
mesalazina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

400 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
CHRON-ASA 5®
mesalazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 400 mg contém:
mesalazina.....400 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*amido pré-gelatinizado, copolímero de acrilato de etila, metacrilato de cloreto de trimetilamônio de etila e metacrilato de metila, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, amarelo crepúsculo laca de alumínio, citrato de trietila e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CHRON-ASA 5® é indicado como anti-inflamatório para reduzir as reações inflamatórias que acometem a mucosa do cólon e do reto, nas fases da retocolite ulcerativa idiopática. É também utilizado para prevenir ou reduzir as recidivas dessa enfermidade. É também indicado no tratamento das fases agudas da doença de Crohn.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A mesalazina mostrou-se equivalente ou superior à sulfassalazina e superior ao placebo, com um melhor benefício relacionado à dose-resposta, em induzir a remissão da doença intestinal aguda e comparável à sulfassalazina e superior ao placebo na manutenção em longo prazo da remissão. Uma melhor tolerância à mesalazina e a possibilidade do uso de doses mais altas favorecem a sua utilização em pacientes intolerantes à sulfassalazina e em pacientes que não respondem a doses habituais de sulfassalazina. Os efeitos adversos da mesalazina são raros, porém incluem o agravamento idiossincrático dos sintomas da colite e toxicidade renal.
Como terapia de manutenção, a mesalazina pode reduzir o risco de desenvolvimento de câncer colorretal.
CHRON-ASA 5® constitui terapia de primeira linha eficaz e bem tolerado na doença intestinal aguda leve a moderada, bem como para o tratamento de manutenção em longo prazo em pacientes com colite ulcerativa.

Referência bibliográfica
Schroeder KW. Role of mesalazine in acute and long-term treatment of ulcerative colitis and its complications. Scand J Gastroenterol Suppl. 2002;(236):42-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
CHRON-ASA 5® contém em sua fórmula a mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), substância que compõe a molécula da sulfassalazina e é a responsável por sua ação terapêutica em casos de doenças inflamatórias intestinais. É desconhecido o mecanismo de ação da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), que parece, no entanto, ser dermatológico e não sistêmico. Nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais crônicas, observa-se aumento da produção, pela mucosa do intestino, de metabólitos do ácido araquidônico, tanto pela via da cicloxigenase (prostanoides), quanto pela via da lipoxigenase (leucotrienos e ácidos hidroxieicosatetranoicos). É possível que o ácido 5-aminossalicílico diminua a inflamação bloqueando a cicloxigenase e inibindo a produção de prostaglandinas pela mucosa colônica. A mesalazina administrada por via retal (supositórios ou enemas) é muito pouco absorvida no cólon, e a extensão dessa absorção, dependente em grande parte do tempo de retenção do produto. É considerada uma variável individual, atingindo de 10 a 20% da droga administrada. É excretada principalmente nas fezes durante os subsequentes movimentos intestinais. A mesalazina absorvida é rápida e quase completamente acetilada na mucosa intestinal e no fígado. Admite-se que seu metabólito, o ácido acetil-5-aminossalicílico tenha, ele próprio, alguma atividade. A mesalazina encontra-se 40 a 50% ligada às proteínas plasmáticas e seu metabólito, 80%. O metabólito acetilado é excretado principalmente na urina por secreção tubular, junto com traços da droga inalterada. A meia-vida de eliminação da mesalazina é de cerca de 1 hora e de

seu metabólito, 10 horas. Somente quantidades muito pequenas de mesalazina atravessam a placenta ou estão presentes no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao princípio ativo, aos salicilatos ou a qualquer um dos excipientes. Nefropatias graves. Úlcera gástrica e duodenal. Diátese hemorrágica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Nos pacientes com insuficiência renal e hepática o produto deve ser usado com cautela. Foram assinalados casos de insuficiência renal, incluindo nefropatia com lesões mínimas e nefrite intersticial agudo-crônica em associação com preparações contendo mesalazina e pró-fármacos de mesalazina. Nos pacientes com disfunção renal conhecida, é preciso avaliar com cautela a relação risco-benefício do tratamento com **CHRON-ASA 5®**. Recomenda-se uma cuidadosa avaliação da função renal de todos os pacientes antes de iniciar o tratamento, e periodicamente durante o tratamento, especialmente nos pacientes com antecedentes de doenças renais. Foram relatados casos raros de discrasias sanguíneas graves com o tratamento com mesalazina. No caso do paciente apresentar hemorragias de etiologia incerta, hematomas, púrpura, anemia, febre ou laringite, deverá ser conduzido investigações hematológicas. No caso de suspeita de discrasia sanguínea, o tratamento deverá ser interrompido. Foram relatadas raras reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas pela mesalazina (miocardite e pericardite); assim, é necessário cautela quando do uso da mesalazina em pacientes portadores de condições que predisponham à miocardite ou pericardite. A mesalazina foi associada à uma síndrome de intolerância aguda cuja diferenciação de uma reincidência da doença inflamatória intestinal é muito difícil. Ainda que a exata frequência não tenha sido estabelecida, estes casos foram verificados em 3% dos pacientes em estudos clínicos controlados, conduzidos com mesalazina ou sulfassalazina. Entre os sintomas incluem-se cólicas, dor abdominal aguda e diarreia sanguinolenta, febre ocasional, cefaleia e eritema. No caso de suspeita de síndrome por intolerância aguda, é necessário interromper o tratamento imediatamente. Foram relatados casos de aumentos dos níveis das enzimas hepáticas em pacientes tratados com mesalazina. Reincidência da sintomatologia objetiva e subjetiva pode ser verificada tanto depois da suspensão da administração da mesalazina quanto durante tratamento de manutenção inadequado. O eventual aparecimento de reações de hipersensibilidade requer a imediata interrupção do tratamento.

Cuidados e advertências para populações especiais
CHRON-ASA 5® deve ser usado com extrema cautela em hepatopatas e nefropatas. Esses últimos, durante a utilização do produto, devem fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatininemia.
Recomenda-se cautela quando do uso em pacientes idosos.

Em casos isolados, devido à alteração do trânsito e/ou acidez intestinal, pode ocorrer a eliminação do comprimido de **CHRON-ASA 5®** nas fezes, sem ocorrer sua completa desintegração. Nestes casos, a terapia deve ser reavaliada. Um número limitado de relatos de comprimidos íntegros nas fezes foi recebido. O que parece ser os comprimidos intactos pode, em alguns casos, ser o revestimento completamente vazio do comprimido. Os comprimidos liberam seu conteúdo no intestino mesmo que o revestimento não dissolva completamente. Se essa ocorrência persistir, o paciente deve consultar seu médico.

Gravidez e lactação
Não foram realizados estudos controlados com a mesalazina em mulheres grávidas. Como a mesalazina atravessa a barreira placentária, em caso de gravidez comprovada ou suspeita, administrar o produto somente em caso de real necessidade e sob rigoroso acompanhamento médico. No entanto, o uso deverá ser evitado nas últimas semanas da gestação. Devido à experiência limitada com mulheres amamentando tratadas com mesalazina, o uso deve ser evitado durante a lactação.
Gravidez - Categoria de risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Direção de veículos e operação de máquinas
Não há evidências de que **CHRON-ASA 5®** possa comprometer a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
É necessária cautela quando da administração concomitante de **CHRON-ASA 5®** com:
- sulfonilureias, que podem ter aumentado o efeito hipoglicemiante;

- cumarínicos, metotrexato, probenecida, sulfimpirazona, espironolactona, furosemida e rifampicina, já que não podem ser excluídas interações com estes fármacos;
- agentes com conhecida toxicidade renal, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a azatioprina, devido ao risco de aumento das reações adversas nos rins.
- azatioprina ou 6-mercaptopurina, em função do risco aumentado de discrasias sanguíneas.
É possível o aumento de efeitos colaterais gástricos dos corticosteroides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Como tratamento de ataque, 1 a 2 comprimidos revestidos de 400 mg, 3 vezes ao dia, ou a critério médico. Nos casos mais graves a posologia pode ser aumentada para 10 comprimidos revestidos de 400 mg ao dia.
Na terapia inicial, recomenda-se atingir a posologia plena após alguns dias de tratamento, aumentando-se gradualmente a dose. Durante a fase ativa da doença, a duração do tratamento é, em média, 6 a 12 semanas, podendo variar, a critério médico, segundo a evolução clínica do paciente. Para evitar recidivas, é aconselhável a adoção de tratamentos a longo prazo, reduzindo-se gradualmente a posologia utilizada na fase ativa da doença. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros, longe do horário das refeições.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os efeitos colaterais relatados nos estudos de tolerabilidade geral foram geralmente leves e não mostraram aumento de incidência dependente da dose. Foram evidenciados distúrbios gastrintestinais (náuseas, epigastralgia, diarreia e dores abdominais) e cefaleia. O aparecimento de reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas, prurido) ou de episódios de intolerância intestinal aguda com dor abdominal, diarreia sanguinolenta, cólicas, cefaleia, febre e rash requer a suspensão do tratamento. Têm sido relatados vômitos, flutuações de humor e reações de hipersensibilidade, como exantema alérgico, febre, broncoespasmo, lúpus eritematoso, rash e artralgia.
Existem indicações esporádicas de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica, pancreatite, hepatite, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal, pericardite, miocardite, pneumonia eosinófila e pneumonia intersticial.
Pode haver aumento dos níveis de metahemoglobina.
Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000)).

Distúrbios cardíacos:
Muito raros: pericardite, miocardite.
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático
Muito raros: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica.
Distúrbios do sistema nervoso
Comuns: cefaleia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Comuns: rash e outras erupções cutâneas não específicas.
Incomuns: prurido.
Distúrbios hepatobiliares
Muito raros: hepatite.
Distúrbios gastrintestinais
Comuns: náuseas, diarreia.
Incomuns: epigastralgia, diarreia sanguinolenta, cólicas e dores abdominais.

Muito raros: pancreatite.
Distúrbios renais e urinários
Muito raros: nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Muito raros: pneumonia eosinófila, pneumonia intersticial.
Distúrbios sistêmicos e relacionados ao local de administração
Muito raros: hiperpirexia

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

10. SUPERDOSE
No caso de reações adversas intensas, suspender o uso de **CHRON-ASA 5®** e tratar sintomaticamente. As reações de hipersensibilidade devem ser tratadas com antialérgicos e/ou corticoides. Não se conhece antídoto específico.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0022
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/04/2022.

bula-prof-024395-SIG-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/12/2014	1110597/14-6	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Chron-Asa 5® 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
12/12/2014	1116659/14-2	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção do número do SAC	VP/VPS	Chron-Asa 5® 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
14/04/2015	0322822/15-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	ITEM I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Chron-Asa 5® 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
25/02/2016	1300333/16-0	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ITENS: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Chron-Asa 5® 400 mg comprimido revestido: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
26/01/2018	0064602/18-4	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Chron-Asa 5® comprimido revestido de 400 mg.: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	

29/08/2019	2075150/19-8	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VP	Chron-Asa 5® comprimido revestido de 400 mg.: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III) DIZERES LEGAIS	VPS	
23/12/2020	4552165/20-4	(10450) -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Chron-Asa 5® comprimido revestido de 400 mg.: embalagem com 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar.
20/06/2022	4312973/22-9	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO II - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
14/10/2022	4823589/22-0	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO II - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 -SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

CHRON-ASA 5®
mesalazina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido de liberação prolongada

500 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
CHRON-ASA 5®
mesalazina

APRESENTAÇÕES
Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE DOIS ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de liberação prolongada de 500 mg contém:
mesalazina.....500 mg
excipiente* q.s.p.....1 com lib prol
*hipromelose, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CHRON-ASA 5® comprimido de liberação prolongada está indicado como anti-inflamatório destinado ao tratamento de redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa[1] e doença de Crohn[2]. Também é utilizado para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades.

[1] CID X: K.51 - Colite ulcerativa
[2] CID X: K.50 - Doença de Crohn

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos comprovam que:
A mesalazina de liberação prolongada na dosagem de 2,0 a 4,0 g/dia é geralmente eficaz em pacientes com retocolite ulcerativa ativa leve a moderada. Dados indicam que mesalazina oral de liberação prolongada na dosagem de 4,0 g/dia é eficaz em pacientes com doença de Crohn. Dosagens de 1,5 a 4,0 g/dia são normalmente utilizadas para manter a remissão em pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn. A mesalazina de liberação prolongada demonstra ser eficaz em pacientes com intolerância à sulfassalazina.[1,2,3 e 4].
Devido à baixa incidência de efeitos colaterais durante o tratamento com a mesalazina, esta droga pode ser considerada como tratamento inicial em todos os pacientes com retocolite ulcerativa.[5]
Os resultados do presente estudo demonstram que tratamentos a longo prazo ou contínuo com 5-ASA de uso oral, podem oferecer um efeito protetor contra a evolução da inflamação nos segmentos proximais do cólon em pacientes com retocolite ulcerativa.[6]
Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão na retocolite ulcerativa, uma vez que 50% da dose é distribuída no intestino delgado e 50% no cólon.[7]

Referências bibliográficas

[1] Sandborn, W.J.; Hanauer, S.B. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 2003.
[2] Singleton,J. Second trial of Mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology. Vol. 107 n.2, 1994.
[3] Gendre,J.P. et al. Oral mesalamine (CHRON-ASA 5®) as Maintenance Treatment in Crohn's Disease: A Multicenter Placebo-Controlled Study. Gastroenterology. Vol. 104 n.2, 1993.
[4] Hanauer,S.B. et al. Long-Term management of Crohn´s Disease with Mesalamine Capsules (CHRON-ASA 5®). The American Journal of Gastroenterology. Vol.88 n.9, 1993.
[5] Di Paolo, M.C.; Paoluzi, O.A.; Pica, R.; Iacopini, F.; Crispino, P.; Rivera, M.; Spera, G.; Paoluzi, P. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. Digestive Liver Dis, 2001.
[6] Pica, R.; Paoluzi, O.A.; Iacopini, F; Marcheggiano, A.; Crispino, P.; Rivera, M.; Bella, A.; Consolazio, A.; Paoluzi, P. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis, 2004.
[7] Philip Miner e col. Safety and Efficacy of Controlled-Release Masalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. Digestive Diseases and Sciences. Vol. 40 No. 2, 1995

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-inflamatórios intestinais (A07 EC02)

CHRON-ASA 5® tem como princípio ativo a mesalazina, que é quimicamente denominado como ácido 5-amino salicílico ou 5-ASA.

Está estabelecido que a mesalazina é o componente ativo da sulfassalazina, a qual é utilizada para o tratamento da retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

Baseado nos resultados clínicos, o valor terapêutico da mesalazina após a administração oral ou retal parece ocorrer devido ao efeito local no tecido intestinal inflamado, e não ao efeito sistêmico. Há informações que sugerem que a gravidade da inflamação colônica em pacientes com retocolite ulcerativa tratados com mesalazina é inversamente correlacionada com as concentrações de mesalazina na mucosa.

Aumento da migração leucocitária, produção anormal de citocina, aumento da produção de metabólitos do ácido araquidônico, particularmente leucotrieno B4, e aumento da formação de radicais livres no tecido intestinal inflamado estão presentes em pacientes com doença inflamatória intestinal. O mecanismo de ação da mesalazina não é totalmente compreendido, embora foram supostos mecanismos como a ativação da forma-γ dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR-γ) e inibição do fator nuclear kappa B (NF-κ B) na mucosa intestinal. A mesalazina tem in vitro e in vivo, um efeito farmacológico que inibe a quimiotaxia leucocitária, diminui a produção de citocina e leucotrieno e elimina os radicais livres. Atualmente, não se sabe qual destes mecanismos, ou se algum deles possui um papel predominante na eficácia clínica da mesalazina.

Aplicável apenas para formulações orais

O risco de câncer colorretal (CRC) é ligeiramente aumentado na retocolite ulcerativa.

Os efeitos observados da mesalazina nos modelos experimentais e nas biópsias de pacientes suportam o papel da mesalazina na prevenção do CRC associado à colite, com down regulation de ambas as vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento do CRC associado à colite, inflamação dependente e inflamação não dependente.

No entanto, os dados de metanálises, incluindo as populações de referência e não referência, fornecem informações clínicas inconsistentes sobre o benefício da mesalazina no risco de carcinogênese associado à retocolite ulcerativa.

Propriedades farmacocinéticas

Disposição e disponibilidade local:

A atividade terapêutica da mesalazina depende basicamente do contato local da droga com a área inflamada da mucosa intestinal.

Absorção

Baseado em dados de recuperação de urina de voluntários saudáveis, a biodisponibilidade de mesalazina após a administração oral pode ser estimada em aproximadamente 30%. O $C_{máx}$ é visto entre 1 e 6 horas pós-dose.

O trânsito e a liberação da mesalazina após a administração oral são independentes da administração em conjunto com alimentos, no entanto, a absorção sistêmica pode ser aumentada.

Distribuição

A mesalazina e o seu metabólito principal não atravessam a barreira hematoencefálica. A mesalazina e a acetil-mesalazina atravessam a placenta e aparecem no leite materno.

A ligação à proteína da mesalazina é de aproximadamente 50% e de acetil-mesalazina é de cerca de 80%.

Metabolismo

A mesalazina sofre metabolismo à N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) tanto pré-sistemicamente na mucosa intestinal, quanto sistemicamente no fígado, principalmente pelo NAT-1. Parte da acetilação também ocorre pela ação de bactérias do cólon. A acetilação parece ser independente do fenótipo acetilador do paciente.

A proporção metabólica de acetil-mesalazina para mesalazina no plasma após a administração oral varia de 3,5 a 1,3 após doses diárias de 500 mg x 3 e 2 g x 3, respectivamente, implicando uma acetilação dose-dependente que pode estar sujeita a saturação.

Excreção

Devido à liberação contínua de mesalazina a partir de **CHRON-ASA 5®** por todo o trato gastrointestinal, a meia-vida de eliminação não pode ser determinada após administração oral. No entanto, uma vez que a formulação não está mais presente na eliminação do trato GI, a mesma seguirá a meia-vida plasmática de mesalazina não revestida,

administrada por via oral, que é de aproximadamente 40 minutos e para acetil-mesalazina aproximadamente 70 minutos.

Características nos pacientes
A distribuição da mesalazina na mucosa intestinal após a administração oral é levemente afetada apenas por alterações patofisiológicas, tais como diarreia e aumento da acidez intestinal observados durante a doença inflamatória intestinal ativa. Uma excreção urinária de 20% a 25% de dose diária foi observada em pacientes com trânsito intestinal acelerado. Também foi visto um aumento correspondente na excreção fecal.
Em pacientes com função renal e hepática prejudicada, a diminuição resultante na taxa de eliminação e o aumento na concentração sistêmica de mesalazina, pode aumentar o risco de reações adversas nefrotóxicas.

O tempo para que ocorra o efeito é individual, uma vez que o movimento peristáltico intestinal varia de indivíduo para indivíduo. Além disso, o tempo para que ocorra o efeito será dependente da localização da doença. Quanto mais proximal a localização da doença, mais rápido o efeito e vice-versa. Portanto, o efeito pode ser esperado no período entre 2 e 5 horas.

Segurança pré-clínica
Em todas as espécies testadas foram demonstrados efeitos tóxicos renais. Em ratos e macacos a dosagem e a concentração plasmática nos níveis de não observação de efeitos adversos (NOAELs) excedeu os níveis em humanos em um fator de 2-7.2.
Nos animais observados não houve toxicidade significativa associada ao trato gastrointestinal, fígado ou sistema hematopoiético.
Em testes in vitro e estudos in vivo não houve evidências de efeitos mutagênicos ou clastogênicos. Estudos do potencial tumorigênico em ratos não mostraram evidências de nenhuma substância relacionada ao aumento da incidência de tumores.
Estudos realizados em animais com a mesalazina oral não indicou, direta ou indiretamente, efeitos nocivos relacionados a fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES
CHRON-ASA 5® está contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à mesalazina ou aos salicilatos ou a qualquer componente das formulações e em casos de doenças renais ou hepáticas severas.

CHRON-ASA 5® comprimido é contraindicado para menores de dois anos de idade.

Este medicamento está classificado na categoria B conforme "Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas": **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
A maioria dos pacientes que são intolerantes ou hipersensíveis à sulfassalazina pode utilizar **CHRON-ASA 5®** sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o **CHRON-ASA 5®** (risco de alergia a salicilato). Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com mesalazina.
Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e/ou o primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, como erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, a terapia deve ser descontinuada imediatamente.
O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática e renal prejudicada. Antes e durante o tratamento, pacientes com a função hepática prejudicada devem realizar exames para verificar os parâmetros de lesão hepática, como avaliações de ALT ou AST.
Não é recomendado o uso do produto em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes devem monitorar a função renal através de exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinina sérica), especialmente durante a fase inicial do tratamento. A capacidade urinária deve ser monitorada antes e durante o tratamento. Em pacientes que desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Deve-se aumentar a frequência do monitoramento da função renal, caso o produto seja utilizado concomitantemente com outros agentes nefrotóxicos.
O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlcera gástrica e duodenal.
Pacientes com doenças pulmonares, em particular asma, devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.
Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) têm sido raramente relatadas e discrasias sanguíneas sérias têm sido reportadas muito raramente. É recomendado realizar a contagem de células

sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento a critério do médico. Pacientes que utilizam mesalazina concomitantemente com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina podem ter maior risco de discrasias sanguíneas. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.
Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam risco de desenvolver nefrolitíase. Casos de nefrolitíase foram relatados durante o tratamento com mesalazina. A ingestão adequada de líquidos deve ser garantida durante o tratamento.
Como sugestão, os exames para acompanhamento são recomendados 14 dias após o início do tratamento, então outros dois ou três testes em intervalos de 4 semanas. Se os resultados estiverem normais, exames de acompanhamento devem ser realizados a cada 3 meses. Se algum sintoma adicional for notado, os exames devem ser realizados imediatamente.

Os componentes inertes dos comprimidos podem ocasionalmente aparecer nas fezes como uma massa hidratada parecida com o comprimido original, não afetando a eficácia do produto.

Gravidez e lactação
CHRON-ASA 5® deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e lactação, portanto deve-se avaliar o risco/benefício da utilização do produto. A própria doença inflamatória intestinal pode aumentar o risco de ocorrer parto prematuro.
A mesalazina é conhecida por atravessar a barreira placentária, e sua concentração plasmática no cordão umbilical é menor que a concentração no plasma materno. O metabólito acetil-mesalazina é encontrado na mesma concentração no cordão umbilical e no plasma materno. Estudos em animais com mesalazina oral não demonstraram riscos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não há estudos adequados e bem controlados do uso de **CHRON-ASA 5®** em mulheres grávidas. Dados limitados de estudos em humanos com mesalazina mostraram que não há aumento no risco de teratogênese. Alguns dados indicam um aumento do risco de nascimento prematuro, natimorto, e nascimento com baixo peso, porém estes efeitos também estão associados com a própria doença inflamatória intestinal ativa.

Desordens sanguíneas (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) foram relatadas em recém-nascidos de mães que foram tratadas com mesalazina.
Em apenas um caso foi relatada falência renal em um neonato após o uso de altas doses de mesalazina (2 – 4 g oral) por longo período durante a gravidez.
A mesalazina é excretada no leite materno. A concentração de mesalazina no leite materno é mais baixa do que no sangue materno, enquanto o metabólito acetil-mesalazina aparece em concentrações similares ou aumentadas. Existe uma experiência limitada no uso da mesalazina na mulher lactante. Não foram realizados estudos controlados com mesalazina em mulheres lactantes. Reações de hipersensibilidade, como diarreia na criança, não podem ser excluídas. Caso tais reações ocorram, a amamentação deve ser descontinuada.

Este medicamento está classificado na categoria B conforme "Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas": **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O tratamento com **CHRON-ASA 5®** não parece ter efeito na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Fertilidade
Estudos em animais não demonstraram efeito da mesalazina na fertilidade feminina e masculina.

Uso em idosos e crianças
As precauções com pacientes idosos basicamente são as mesmas necessárias a qualquer outro paciente. Deve-se dedicar maior atenção com relação às funções hepática e renal. Devem-se fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatinina.
Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, este medicamento não é recomendado para pacientes menores de 18 anos.
CHRON-ASA 5® comprimidos: as crianças devem ser tratadas sob supervisão e orientação contínua de um médico especialista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Demonstrou-se, por diversos estudos, que a terapia combinada de mesalazina com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina mostra maior frequência de mielossupressão, portanto parece que existe uma interação. No entanto, o mecanismo que leva a interação não está completamente estabelecido.

Recomenda-se o monitoramento regular, através de exames de sangue, para verificar a quantidade de glóbulos brancos sanguíneos e o regime de uso das tiopurinas deve ser ajustado de forma adequada.
Há uma fraca evidência de que a mesalazina possa reduzir o efeito anticoagulante da varfarina.

Interação com alimento e álcool
CHRON-ASA 5® comprimidos: o trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da coadministração de alimento, enquanto a absorção sistêmica será reduzida.

Alta concentração de etanol (40%) pode influenciar a liberação da droga de preparações de liberação modificada de mesalazina in vitro. Entretanto, não é esperada interação quando a mesalazina é consumida ocasionalmente com bebidas alcoólicas.

Alterações de exames laboratoriais
Não há estudos bem controlados que constatem alterações em exames laboratoriais. Porém, alterações nas funções hepáticas e renais e nos componentes sanguíneos são relatadas como reações adversas raras. Possivelmente ocorram alterações em consequência destas reações adversas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

Características físicas e organolépticas:
Comprimido manchado na cor bege, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
CHRON-ASA 5® comprimido de liberação prolongada não deve ser mastigado.

Após a abertura do blister, a administração do comprimido deve ser imediata (via oral).
A coloração do comprimido não é uniforme, sendo manchado na cor bege sem afetar a eficácia do produto.

Posologia
Retocolite ulcerativa – Adultos
Tratamento agudo: A dosagem deve ser individualizada. Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia.
Tratamento de manutenção: Dose recomendada de 2 g uma vez ao dia ou em doses divididas.
Retocolite ulcerativa - Crianças com mais de dois anos de idade
Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30 mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas.
Doença de Crohn - Adultos
Tratamento agudo e de manutenção: dosagem individual de até 4 g ao dia, em doses divididas.
Doença de Crohn - Crianças com mais de dois anos de idade
Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30 mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas.

O limite máximo diário de administração é de 4 g/dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
É importante notar que muitas das desordens podem ser atribuídas à própria doença inflamatória intestinal.
As reações adversas mais frequentemente observadas em estudos clínicos são diarreia, náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, vômito e erupção cutânea.
Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente, e reações adversas cutâneas graves, incluindo SSJ e NET, foram relatadas em associação com o tratamento com mesalazina (vide “Advertências e Precauções”).

As seguintes reações adversas, apresentadas por sistemas corporais, foram relatadas com frequência desconhecida (isto é, menos de 1% dos pacientes) em testes clínicos realizados para retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Em muitos casos a relação de causalidade com mesalazina não foi estabelecida:
Sistema nervoso: depressão, insônia, parestesia, sonolência.
Cardiovascular: palpitações e vasodilatação.
Gastrointestinais: agravamento da retocolite ulcerativa, anorexia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do LDH (lactato desidrogenase), candidíase (infecção fúngica), constipação, disfagia, distensão abdominal, fezes anormais (alterações na cor e textura), incontinência fecal, melena (diarreia sanguinolenta), sangramento gastrointestinal, sangramento retal, sede, úlcera de esôfago, úlcera duodenal, ulceração bucal.
Dermatológicas: acne, alterações nas unhas, edema, equimose, secura da pele, sudorese.
Outras reações: albuminúria; amenorreia; astenia; aumento da lipase; cãibras nas pernas; conjuntivite; dor no peito; hematúria; hipomenorreia; incontinência urinária; mal-estar; menorragia; metrorragia; síndrome de Kawasaki; trombocitemia.

Frequência das reações adversas com base nos testes clínicos realizados e relatos de eventos pós-comercialização:
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Sistema nervoso: cefaleia.
Gastrointestinais: diarreia; dores abdominais, náusea, vômitos, flatulência, piora da retocolite ulcerativa.
Dermatológicas: erupção cutânea (incluindo urticária, erupção eritematoso).
Sistema imune: pirexia (febre).
Musculoesqueléticas e ossos: artralgia e astenia.

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)
Sistema nervoso: tontura.
Cardiovascular: miocardite* e pericardite*.
Gastrointestinais: aumento da amilase e pancreatite* aguda.
Dermatológicas: fotossensibilidade**.

Reação muito rara (≤ 1/10.000)
Sangue e sistema linfático: alteração da contagem sanguínea (anemia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia (incluindo granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia e eosinofilia (como parte de uma reação alérgica)).
Sistema imune: reação de hipersensibilidade incluindo exantema alérgico, reação anafilática, síndrome de DRESS ("Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms").
Sistema nervoso: neuropatia periférica.
Sistema respiratório: alveolite alérgica, reações pulmonares alérgicas e fibróticas (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo), eosinofilia pulmonar, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonia) e pneumonite.
Gastrointestinais: pancolite.
Hepatobiliar: aumento das enzimas hepáticas (transaminases) e parâmetros de colestase (ex: fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase e bilirrubina), hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, hepatite colestásica, cirrose, insuficiência hepática).
Dermatológicas: alopecia reversível, dermatite alérgica, eritema multiforme e edema de Quincke.
Musculoesqueléticas e ossos: mialgia, artralgia, reações similares ao lúpus eritematoso.
Urinárias e renais: comprometimento da função renal (incluindo nefrite intersticial* aguda e crônica, síndrome nefrótica, insuficiência renal) e descoloração da urina.
Sistema reprodutor: oligospermia (reversível).
Sistema cardíaco: derrame pericárdico.
Dados gerais e no local da administração: febre.

Reações com frequência desconhecida
Gastrointestinais: icterícia, icterícia colestática e possível dano hepatocelular, que inclui necrose do fígado. Houve um relato de síndrome de Kawasaki que levou a alterações da função hepática.
Dermatológicas: angioedema, subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Urinárias e renais: nefrolitíase***.
Desordens gerais e no local da administração: dor no peito.

*O mecanismo de mio e pericardite, pancreatite, nefrite e hepatite induzido pela mesalazina é desconhecido, porém pode ser de origem alérgica.

**Fotossensibilidade: Reações mais graves são relatadas em pacientes com condições pré-existentes como dermatite atópica ou eczema tópico.
*** Para mais informações, vide “Advertências e Precauções”.

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

10. SUPERDOSE
Experiência aguda em animais
Doses únicas orais de mesalazina até 5 g/kg em porcos ou dose única intravenosa de mesalazina a 920 mg/kg em ratos não foram letais.

Experiência em humanos
A experiência clínica de superdosagem com a mesalazina é limitada e não indicam toxicidade renal ou hepática. Mas como **CHRON-ASA 5®** é um amino salicilato, sintomas de intoxicação por salicilato, tais como desordem equilíbrio ácido-base, hiperventilação, edema pulmonar, vômito, desidratação e hipoglicemia podem ocorrer. Sintomas de superdosagem com salicilatos são bem descritos na literatura.
Há relatos de pacientes utilizando doses diárias de 8 g por um mês sem nenhum efeito adverso.
Não há um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Recomenda-se que o gerenciamento da superdosagem deve ser através do tratamento sintomático em hospital com o monitoramento da função renal.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0022
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/07/2022.

bula-prof-024395-SIG-v0

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
07/03/2014	0167658/14-0	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos – Adequação à RDC 47/2009	VP/VPS	Chron-Asa 5® 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar
12/12/2014	1116659/14-2	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção do número do SAC	VP/VPS	Chron-Asa 5® 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar
05/11/2015	0968778/15-5	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Chron-Asa 5® 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar
25/02/2016	1300333/16-0	(10450)-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ITENS: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Chron-Asa 5® 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar

15/02/2017	0255414/17-3	(10450)- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2015	1111341/15-3	10257 – SIMILAR – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada com prazo de análise	07/03/2016	III – DIZERES LEGAIS	VP /VPS	Chron-Asa 5® 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar
26/01/2018	0064602/18-4	(10450)- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4-O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6-COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8-QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9-O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESDE MEDICAMENTO?	VP	Chron-Asa 5® 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar
							3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9-REAÇÕES ADVERSAS 10-SUPERDOSE	VPS	
29/08/2019	2075150/19-8	(10450)- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Chron-Asa 5® 500 mg comprimidos de liberação prolongada: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* . *Embalagem Hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	

20/07/2021	2825098/21-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de liberação prolongada de 500 mg: embalagem contendo 50, 100, 450* e 500*. *Embalagem Hospitalar
20/06/2022	4312973/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500*. *Embalagem Hospitalar
14/10/2022	4823589/22-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Embalagem contendo 50, 100, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

CHRON-ASA 5®
mesalazina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

800 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
CHRON-ASA 5®
mesalazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 800 mg contém:
mesalazina.....800 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*amido pré-gelatinizado, copolímero de acrilato de etila, metacrilato de cloreto de trimetilamônio de etila e metacrilato de metila, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, amarelo crepúsculo laca de alumínio, citrato de trietila e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
CHRON-ASA 5® é indicado como anti-inflamatório de ação local no tratamento de doenças inflamatórias intestinais na fase aguda e na prevenção ou redução das recidivas destas enfermidades, tais como retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) (tanto a colite como a proctite ulcerativa) e doença de Crohn colônica.
CHRON-ASA 5® é também indicado para o tratamento sintomático da doença diverticular do cólon, associado ou não com terapia à base de antibióticos como ampicilina/sulbactam ou rifaximina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A mesalazina é comprovadamente o fármaco de escolha para se obter a remissão da doença na colite ulcerativa, na doença de Crohn e na doença diverticular do cólon, bem como na prevenção da diverticulite. Por suas características farmacológicas, a mesalazina tem apresentado significativos índices de eficácia em estudos clínicos comparativos tanto em terapia de doença ativa como na manutenção da remissão. Em um estudo prospectivo aberto, mesalazina 800 mg quatro vezes ao dia por via oral foi eficaz no tratamento da colite ulcerativa leve a moderada em pacientes intolerantes ou alérgicos à sulfassalazina.[1]
Um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, com 158 pacientes, comparando mesalazina nas doses de 1,6 g/dia e 2,4 g/dia com placebo resultou em redução da atividade da doença significativamente maior comprovada endoscopicamente – 49% com mesalazina vs. 27% com placebo (p=0,048). Os pacientes do grupo com dose mais elevada responderam de forma mais rápida do que o placebo ou à dose mais baixa, além de apresentarem melhoras acentuadas do sangramento retal e da frequência de evacuações.[2] Uma relação dose-resposta no tratamento com mesalazina de liberação controlada ficou evidente em um estudo de quatro semanas no qual se observou resposta endoscópica significativamente superior (remissão mais melhora) em 63% *vs.* 32% ($p < 0,05$) e remissão clínica em 46% vs. 12% dos pacientes ($p < 0,05$) tratados respectivamente com 3,6 g/dia e 1,2 g/dia.[3]O estudo ASCEND II comprovou que os pacientes com colite ulcerativa tratados com 4,8 g/dia de mesalazina apresentam maior possibilidade de melhora global após seis semanas de terapia que os pacientes tratados com doses de até 2,4 g/dia.[4]
Na manutenção da remissão da colite ulcerativa, um estudo duplo-cego, randomizado, de 6 meses de avaliação, envolvendo 264 pacientes tratados com doses de 0,8 g/dia ou 1,6 g/dia de mesalazina ou com placebo resultou em manutenção da remissão endoscópica da doença em 70,1% dos pacientes tratados com 1,6 g/dia vs. 48,3% dos que receberam placebo (p=0,005).[5] Na doença de Crohn ativa leve a moderada, 3,2 g/dia de mesalazina foram superiores a placebo na melhora dos sintomas após 16 semanas de tratamento em um estudo duplo-cego randomizado. A resposta clínica global com a mesalazina foi significativamente maior ($p < 0,05$) que com placebo: respectivamente 45% e 22%.[6] Estes resultados comprovam os verificados em um amplo estudo (n=302) multicêntrico não comparativo, que registrou melhora sintomática em 81 a 98% dos pacientes.[7]
A eficácia do uso isolado da mesalazina na doença diverticular sintomática foi avaliada em um estudo clínico com 70 pacientes tratados com mesalazina e rifaximina por 10 dias/mês: um grupo recebeu rifaximina 200 mg duas vezes ao dia, outro grupo recebeu rifaximina 400 mg duas vezes ao dia, um terceiro foi tratado com mesalazina 400 mg duas vezes ao dia e um quarto grupo com mesalazina 800 mg duas vezes ao dia. No basal e após três meses de

tratamento foram registrados os dados referentes a 11 diferentes variáveis avaliadas por meio de uma escala qualitativa de quatro pontos.
Os pacientes tratados com a mesalazina tiveram os menores escores globais aos três meses ($p < 0,001$). Os autores concluíram que a mesalazina é tão eficaz quanto a rifaximina na diminuição de alguns sintomas, mas parece ser melhor que esta na melhora do escore global desses pacientes.[8] Outro grupo de investigadores também avaliou a eficácia da mesalazina em comparação com a rifaximina na melhora sintomatológica da doença diverticular não complicada, utilizando quatro esquemas terapêuticos distintos em 248 pacientes com diagnóstico comprovado por colonoscopia e enema baritado. A avaliação clínica foi efetuada a cada três meses durante 12 meses. Os resultados permitiram aos investigadores concluir que a administração de mesalazina é eficaz para a remissão sintomatológica da doença diverticular não complicada do cólon aos seis e doze meses de acompanhamento. Alguns sintomas apresentam melhora mais acentuada com a posologia de 800 mg de mesalazina duas vezes ao dia do que com os demais esquemas terapêuticos.[9] O efeito terapêutico da mesalazina na doença diverticular sintomática foi demonstrado em outro estudo, uma vez que a adição deste agente à terapia com rifaximina ofereceu aos pacientes uma probabilidade maior de permaneceram livres de recidivas sintomáticas ($p=0,0005$) e de fenômenos micro-hemorrágicos ($p=0,001$).[10]

Referências bibliográficas

1. Habal FM & Greenberg GR: Treatment of ulcerative colitis with oral 5-aminosalicylic acid including patients with adverse reactions to sulfasalazine. Am J Gastroenterol 1988; 83:15-19.
2. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al: Oral mesalamine (Asacol(R)) for mildly to moderately active ulcerative colitis. Ann Intern Med 1991; 115:350-355.
3. Miglioli M, et al. Oral delayed-release mesalazine in the treatment of mild ulcerative colitis: a dose ranging study. Eur J Gastroeneterol Hepatol 1990;2:229-34.
4. Hanauer SB, et al. Delayed−release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. Am J Gastroenterol 2005;100:2478-85.
5. Mesalamine study group. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996;124:204-11.
6. Tremaine W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5ASA) preparation, Asacol, in he treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. J Clin Gastroenterol. 1994;19(4):278-82.
7. Barletti C, et al. Outcomes from a large clinical survey in 302 patients suffering from Crohn's disease treated with oral mesalazine (Asacol Rm). Ital J Gastroenterol 1991;23:647-8.
8. Di Mario F, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. Dig Dis *Sci* 2005;50(3):581-6.
9. Aragona G, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. Digestive Disease Week 2004. Abstract S1769.
10. Ierfone N, et al. Moderni orientamenti nel trattamento medico della malattia diverticolare sintomática. G Chir 2006;27(3):93-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

O uso da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico) no tratamento da doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa inespecífica – RCUI e Doença de Crohn) e na doença diverticular do cólon resulta das pesquisas sobre o mecanismo de ação da sulfassalazina. A sulfassalazina é clivada por ação das bactérias da flora intestinal, gerando sulfapiridina e mesalazina. De acordo com dados recentes, a atividade terapêutica é atribuída à mesalazina (único metabólito biologicamente ativo), enquanto a maior parte dos efeitos adversos é causada pela sulfapiridina.
A mesalazina parece exercer efeito anti-inflamatório tópico direto no tecido conectivo patologicamente alterado.
Pacientes que não toleraram a terapia com sulfassalazina têm sido tratados com êxito com a mesalazina.
O mecanismo de ação da mesalazina ainda não está totalmente elucidado. Nas concentrações alcançadas no intestino grosso durante o tratamento, a mesalazina inibe a migração de leucócitos polimorfonucleares e a lipoxigenase das células. Também ocorre inibição da produção de leucotrienos pró-inflamatórios (LTB4 e 5-HETE) pelos macrófagos da parede intestinal. Além disso, em condições experimentais a mesalazina inibe a cicloxigenase e, desta forma, a liberação da tromboxana B2 e da prostaglandina E2, mas o significado clínico deste efeito não está claro.
A mesalazina inibe a formação do fator de agregação plaquetária (PAF), tendo, ainda, atividade antioxidante, o que diminui a formação de produtos contendo oxigênio reativo, favorecendo a captação de radicais livres. Além disso, experimentalmente a mesalazina inibe a secreção de água e de cloreto e aumenta a reabsorção de sódio no intestino.

Propriedades farmacocinéticas

Comprimidos: O revestimento dos comprimidos evita a sua degradação no trato digestivo superior permitindo a liberação da mesalazina apenas no íleo e no cólon, onde o pH é maior que 7. A maior parte, aproximadamente 75%

da dose de mesalazina administrada por via oral, não é absorvida, sendo eliminada com as fezes de forma inalterada, estando assim disponível para exercer uma atividade anti-inflamatória local. A ligação da mesalazina às proteínas plasmáticas é de 43% e a da acetilmesalazina é de 78%. A mesalazina é metabolizada tanto pelo fígado quanto pela mucosa intestinal no derivado inativo ácido N-acetil-5aminosalicílico (Ac-5-ASA). A eliminação fecal ocorre na forma de mesalazina e Ac-5-ASA, e a eliminação da fração absorvida ocorre predominantemente através dos rins na forma do metabólito Ac-5-ASA. Parte da droga também é excretada pela bile. A meia-vida de eliminação da mesalazina é de aproximadamente uma hora, e a da acetilmesalazina é de poucas horas. Após a administração repetida dos comprimidos durante sete dias, pela manhã e à noite, as quantidades de mesalazina absorvida, eliminada de forma inalterada e como metabólito N-acetilado, são respectivamente de 21,2 e 20,9% no estado de equilíbrio**.**

Dados de segurança pré-clínicos
Como a mesalazina é a parte ativa da sulfassalazina e a farmacologia da sulfassalazina é bem conhecida, não se realizaram novas investigações farmacológicas pré-clínicas com a mesalazina. A toxicidade da mesalazina após administração oral foi avaliada em vários experimentos com dose única e doses repetidas, e não se observou toxicidade significativa. Quando uma dose de 1 g/kg/dia foi administrada repetidamente em ratos, houve danos nos rins e no trato gastrintestinal.
No teste de Ames, a mesalazina não se mostrou mutagênica e não mostrou propriedades carcinogênicas em estudos com camundongos e ratos. Também não se observaram efeitos teratogênicos em ratos (dose de 360 mg/kg) ou coelhos (dose de 480 mg/kg). Além disso, a mesalazina não afetou a fertilidade de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade a salicilatos e aos componentes da fórmula de **CHRON-ASA 5®** comprimido.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiências hepática e renal graves, com uma taxa de filtração glomerular menor que 30 ml/min, úlcera gástrica e duodenal ativa ou com tendência elevada a sangramento.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Assim como todos os salicilatos, a mesalazina deve ser utilizada com cautela por pacientes com úlceras gástricas ou duodenais, por pacientes asmáticos e por pacientes com função renal prejudicada em razão das reações de hipersensibilidade.
Em casos isolados, devido à alteração do trânsito e/ou do pH intestinal, pode ocorrer a eliminação do comprimido de **CHRON-ASA 5®** nas fezes, sem ocorrer sua completa desintegração. Nestes casos a terapia deve ser reavaliada. Um número limitado de relatos de comprimidos íntegros nas fezes foi recebido. O que parece ser os comprimidos intactos pode em alguns casos, ser o revestimento completamente vazio do comprimido. Os comprimidos liberam seu conteúdo no intestino mesmo que o revestimento não dissolva completamente. Uma vez que o pH 7 é alcançado, rachaduras no revestimento do comprimido são suficientes para liberar a mesalazina dos comprimidos. Esse processo é irreversível a partir desse ponto e a mesalazina será liberada continuamente, independente do pH intestinal. Se essa ocorrência persistir, o paciente deve consultar seu médico.
O produto contém lactose e deve ser evitado por pacientes com intolerância a esta substância.
A diminuição da contagem e da função dos espermatozoides observada com a sulfassalazina parece não estar associada à mesalazina.
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade cardíaca (miocardite e pericardite). Usar com cautela em pacientes que tenham predisposição a essas condições.
Em pacientes com doenças tromboembólicas ou outros fatores de risco, recomenda-se monitoramento dos parâmetros hematológicos.
Pacientes com hipersensibilidade à sulfassalazina devem usar o produto com cautela e observação médica por risco de reação cruzada.
Em caso de prejuízo na função pulmonar, especialmente asma, os pacientes precisam ser cuidadosamente monitorados.
Em pacientes com histórico de hipersensibilidade à sulfassalazina, a terapia deve ser iniciada somente sob supervisão médica cuidadosa. O tratamento deve ser interrompido imediatamente se sintomas agudos de intolerância ocorrerem, tais como cólicas, dor abdominal, febre, dor de cabeça severa ou rash.
Casos muito raros de discrasia sanguínea foram reportados. Investigações hematológicas, incluindo contagem sanguínea completa, devem ser realizadas antes do início e durante a terapia, de acordo com a avaliação médica. Tais testes são recomendados 14 dias após o início do tratamento com 2-3 medições após outras 4 semanas. Se os resultados forem normais, os testes são recomendados trimestralmente. No caso do aparecimento de doenças

adicionais, mais testes de controle são necessários. Este procedimento deve ser seguido especialmente se o paciente desenvolver sinais e sintomas sugestivos de discrasia sanguínea durante o tratamento, tais como sangramentos sem explicação, hematomas, púrpura, anemia, febre persistente ou dor de garganta. Tratamento com **CHRON-ASA 5®** deve ser interrompido imediatamente se houver suspeita ou evidência de discrasia sanguínea e os pacientes devem procurar orientação médica imediata.

Gravidez e lactação: Deve-se ter cuidado quando mesalazina for administrada à pacientes gravidas ou lactantes. Em princípio, o produto não deve ser empregado em gestantes e lactantes, exceto quando absolutamente necessário. O risco teórico de Kernicterus relacionado à sulfapiridina (parte da molécula da sulfassalazina) é evitado com **CHRON-ASA 5®**. Estudos pré-clínicos não revelaram evidência de efeitos teratogênicos ou de toxicidade fetal oriundos da mesalazina. A pequena experiência de uso da mesalazina durante a gravidez não revelou efeito prejudicial ao feto; entretanto, a mesalazina deve ser usada com cautela durante a gravidez e somente quando os benefícios para a mãe forem superiores aos riscos potenciais ao feto. Detectaram-se baixas concentrações de mesalazina e de seu metabólito N-acetilado no leite materno, mas o significado clínico desta evidência ainda não foi determinado. Portanto, deve-se ter cautela na administração da mesalazina a lactantes.

Categoria B de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Pacientes idosos: Em pacientes idosos existe o risco de ocorrência de discrasias sanguíneas. O uso em idosos deve ser feito com cuidado e somente em pacientes com função renal normal.

Pacientes pediátricos: Ainda não está estabelecida a segurança do produto em crianças.

Pacientes com insuficiência renal: CHRON-ASA 5® não é recomendado para pacientes com a função renal prejudicada, devendo-se ter cautela com pacientes com proteinúria ou cujos níveis sanguíneos de ureia estejam aumentados. A mesalazina é rapidamente excretada pelos rins, principalmente o seu metabólito ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Em ratos, altas doses da mesalazina administradas por via IV causaram toxicidade tubular e glomerular. Em caso de ocorrência de problemas renais durante o tratamento deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina.
Nesses casos recomenda-se monitorar a função renal, especialmente no início do tratamento. Em tratamentos prolongados é também necessário monitorar regularmente a função renal, iniciando-se, geralmente, após 14 dias do início da medicação, com 2-3 medições após outras 4 semanas. No caso de **CHRON-ASA 5®** comprimidos revestidos, se os resultados forem normais, recomenda-se realizar o exame trimestralmente. No caso do aparecimento de doenças adicionais, mais testes serão necessários. Tratamento com **CHRON-ASA 5®** deve ser interrompido imediatamente se houver evidência de insuficiência renal e os pacientes devem procurar orientação médica imediata.
Em pacientes com doença renal moderada ou grave relataram-se alterações na função renal e até falência renal.
Portanto, recomenda-se cautela no uso de **CHRON-ASA 5®** nesses pacientes. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

Pacientes com insuficiência hepática: Em pacientes com doença hepática existem relatos de insuficiência hepática com uso de mesalazina. Portanto, recomenda-se cautela no uso de **CHRON-ASA 5®** nesses pacientes. O médico deverá avaliar a relação risco/benefício para o seu uso.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ação hipoglicemiante das sulfonilureias pode ser intensificada, assim como a hemorragia gastrintestinal causada por cumarínicos.
A administração oral da mesalazina pode potencializar a toxicidade do metotrexato. O efeito uricosúrico da probenecida e da sulfimpirazona pode ser diminuído, assim como a ação diurética da furosemida e da espironolactona. A ação tuberculostática da rifampicina também pode ser diminuída. Em tese, a administração concomitante de anticoagulantes orais deve ser feita com cautela.
Substâncias como a lactulose, que diminuem o pH do cólon, podem reduzir a liberação da mesalazina dos comprimidos revestidos de **CHRON-ASA 5®**.
A mesalazina pode aumentar o efeito imunossupressivo da azatioprina e 6-mercaptopurina. Ao se iniciar a terapia combinada, a contagem sanguínea, especialmente de leucócitos e linfócitos, deve ser monitorada repetidamente (vide “Advertências e Precauções”).
A sulfassalazina reduz a absorção da digoxina. Não há dados da interação entre mesalazina e digoxina.

O uso concomitante agentes nefrotóxicos conhecidos, com anti-inflamatórios não esteroidais e azatioprina pode aumentar o risco de reações renais. Entretanto, não houve eventos adversos relatados com essa interação (vide "Advertências e Precauções").
Estudos de interação em pacientes adultos e pediátricos não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

Características físicas e organolépticas:
Comprimido revestido na cor vermelha, oblongo, biconvexo e monossectado.

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 dose recomendada é de 800 a 2400 mg por dia, igualmente dividida a critério médico, dependendo da gravidade do caso. Nos casos mais graves a posologia pode ser aumentada para 4.800 mg ao dia.
De forma geral recomendam-se as seguintes posologias para adultos em doses divididas diariamente:

Colite ulcerativa:
- Indução da remissão: dose de 2.400 - 4.800 mg.
- Manutenção da remissão: dose de 1.200 – 2.400 mg, podendo ser aumentada para 4.800 mg.

Doença de Crohn:
- Manutenção da remissão: dose de 2.400 mg.
Doença diverticular sintomática:
- 800 mg duas vezes ao dia durante sete dias consecutivos a cada mês.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Ocorrem reações adversas como náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal, cefaleia e flutuações do humor em uma pequena proporção de pacientes que previamente não toleraram a sulfassalazina.
CHRON-ASA 5® pode estar associado com a exacerbação dos sintomas de colite nos pacientes que tiveram previamente problemas com a sulfassalazina.
Os efeitos indesejados relatados de nove estudos clínicos e seis estudos abertos para os quais a associação com o uso da mesalazina é suspeita e não pode ser descartada estão apresentados abaixo, juntamente com as reações observadas na bula internacional da mesalazina. As reações adversas reportadas somente da experiência no pós-comercialização ou literatura são consideradas de frequência rara (< 0,1%) ou desconhecida e também, estão representadas abaixo.
O efeito indesejável mais comum foi dor de cabeça. As seguintes reações indesejáveis foram relatadas: Náusea, dispepsia, dor abdominal, tontura, rash, vômitos, artralgia, diarreia e febre medicamentosa.

Há relatos das seguintes reações adversas, distribuídas em grupos de frequência:
Reação muito comum: (> 1/10): dor de cabeça.
Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): tontura, parestesia, náusea, dispepsia, dor abdominal, vômitos, diarreia, rashes, artralgia, febre medicamentosa.
Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): anemia, zumbido, flatulência, prurido, urticária, mialgia, inefetividade terapêutica.
Reações raras (> 1/10.000 e < 1.000): desordens sanguíneas, leucopenia por depressão da medula óssea, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, miocardite, pericardite, reações alérgicas pulmonares, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica, dispneia, dor no peito, distúrbios pulmonares, tosse, pneumonia, exacerbação dos sintomas da colite, pancreatite, hepatite, alopecia, lúpus eritematoso medicamentoso com pericardite e pleuropericardite (como sintomas proeminentes, assim como rash e artralgia), nefrite intersticial, síndrome nefrótica, insuficiência renal (que pode ser revertida na retirada do medicamento), aumento na bilirrubina sanguínea, resultados anormais nos testes de função hepática, palpitações, vasodilatação,

acne, desordens nas unhas, fotossensibilidade, ressecamento da pele, sudorese, anorexia, anormalidades nas fezes (alterações na cor e textura), aumento das enzimas hepáticas, aumento de LDH, constipação, disfagia, distensão abdominal, eructação, sangramento gastrointestinal, sede, úlcera duodenal, úlcera esofágica, ulceração bucal, depressão, insônia, sonolência, albuminúria, astenia, aumento da amilase, aumento da lipase, conjuntivite, dores nas pernas, edema, hematúria, hipomenorreia, incontinência urinária, mal estar, metrorragia, síndrome de Kawasaki, trombocitemia, angioedema, pneumonite, reações de hipersensibilidade (que podem incluir eosinofilia), reações anafiláticas, síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de DRESS (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms – Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos).
Reações de frequência desconhecida: flutuações de humor, meta-hemoglobinemia, miocardite fatal, pleurisia, necrólise epidérmica tóxica, cirrose, icterícia, icterícia colestática e possível dano hepatocelular, que inclui necrose do fígado e insuficiência hepática. Alguns desses casos foram fatais. Houve um relato de síndrome de Kawasaki que levou a alterações da função hepática.
Têm sido relatadas reações de hipersensibilidade (como exantema alérgico, febre, broncoespasmo, lúpus eritematoso, rashes e artralgia).
Estes efeitos ocorrem independentemente da dose administrada.
Dos efeitos indesejáveis acima, um número desconhecido está mais associado à doença intestinal do que à mesalazina.
Isso é válido especialmente para os efeitos indesejáveis gastrointestinais e artralgia (vide "Advertências e Precauções").
Deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina (que pode ser revertida na retirada do medicamento) em pacientes que desenvolverem disfunção renal durante o tratamento (vide "Advertências e Precauções").
Para evitar a discrasia sanguínea resultante da depressão da medula óssea os pacientes devem ser monitorados com cuidado (vide "Advertências e Precauções").
A coadministração de medicamentos imunossupressores tais como azatioprina e 6-mercaptopurina pode precipitar a leucopenia (vide "Interações Medicamentosas").
O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais pode aumentar o risco de reações renais (vide "Interações Medicamentosas").

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

10. SUPERDOSE
Em vista das propriedades farmacocinéticas da mesalazina, não se esperam efeitos tóxicos diretos, mesmo após a ingestão de grande quantidade da substância. Deve-se ter cautela, considerando os possíveis efeitos adversos gastrintestinais.
No caso de superdose podem ocorrer os mesmos sintomas relacionados à intoxicação por salicilatos, tais como acidose ou alcalose, hiperventilação, edema pulmonar, desidratação por transpiração excessiva e vômito, hipoglicemia, distúrbios do sistema nervoso central e hipotermia. Neste caso, o tratamento deve ser sintomático com a restauração do equilíbrio ácido-básico, hidratação do paciente e administração de glicose.
Na eventualidade de administração acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se lavagem gástrica e administração intravenosa de eletrólitos para promover a diurese.
Não há antídoto específico.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0022
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/10/2020.

bula-prof-024395-SIG-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/09/2014	0754816/14-8	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Chron-Asa 5® 800 mg comprimidos revestido: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
12/12/2014	1116659/14-2	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção do número do SAC	VP/VPS	Chron-Asa 5® 800 mg comprimidos revestido: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
14/04/2015	0322822/15-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	ITEM I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Chron-Asa 5® 800 mg comprimidos revestido: embalagem contendo 50,100, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
24/01/2017	0127402/17-3	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP/VPS	Chron-Asa 5® 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
15/02/2017	0255414/17-3	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Chron-Asa 5® 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar

29/08/2019	2075150/19-8	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VP/	Chron-Asa 5® 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III) DIZERES LEGAIS	VPS	
23/12/2020	4552165/20-4	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR III) DIZERES LEGAIS	VP/	Chron-Asa 5® 800 mg comprimido revestido: embalagem contendo 20, 30, 50, 450* e 500* unidades. *Embalagem Hospitalar
							9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VPS	
20/06/2022	4312973/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
14/10/2022-	4823589/22-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 800 mg. Embalagem contendo 20, 30, 50, 450* ou 500* unidades. *Embalagem hospitalar

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS S/A	**CNPJ**	57.507.378/0003-65	**Autorização**	1.00.235-1
Processo	25351.136358/2007-03	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	24/09/2007
Nome Comercial	MICOFENOLATO DE MOFETILA	**Registro**	102350865	**Vencimento do registro**	09/2027
Princípio Ativo	micofenolato de mofetila			**Medicamento de referência**	CELLCEPT
Classe Terapêutica	AGENTE IMUNOSUPRESSOR			**ATC**	AGENTE IMUNOSUPRESSOR
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 10 ATIVA	1023508650016	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 20 ATIVA	1023508650024	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

3	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 30 ATIVA	1023508650032	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 40 ATIVA	1023508650040	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 50 ATIVA	1023508650059	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

Princípio Ativo	micofenolato de mofetila
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico opaco (blister de alumínio/plástico pvdc branco leitoso) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial

Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 500 ATIVA	1023508650067	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 60 (EMB FRAC) ATIVA	1023508650075	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 90 (EMB FRAC) ATIVA	1023508650083	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/09/2007	24 meses

micofenolato de mofetila

EMS S/A

Comprimido revestido

500 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
micofenolato de mofetila
"Medicamento Genérico Lei n° 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 50**, 60*, 90* e 500** comprimidos revestidos.
*Embalagem fracionável
**Embalagem hospitalar

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 500 mg contém:
micofenolato de mofetila.....500 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolose, macrogol, dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O micofenolato de mofetila em associação com ciclosporina A e corticosteroide está indicado para:
Profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos.
Profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico. Na população tratada, o MMF aumentou a sobrevida no primeiro ano após o transplante.
Profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico.
O micofenolato de mofetila está indicado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V, diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia / Sociedade de Patologia Renal

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia
O micofenolato de mofetila foi administrado, em estudos clínicos, para a prevenção de episódios de rejeição em transplante renal, cardíaco e hepático, em associação com os seguintes agentes: imunoglobulina antitimocítica, OKT3, ciclosporina A e corticosteroides. O micofenolato de mofetila foi também utilizado, em associação com a ciclosporina A e corticosteroide, para o tratamento de episódios de rejeição refratária em transplante renal. Antes do tratamento com micofenolato de mofetila, o paciente poderia também ter recebido imunoglobulina antilinfocítica, imunoglobulina antitimocítica e OKT3. O micofenolato de mofetila, além disso, foi utilizado em estudos clínicos associado ao daclizumabe e tacrolimo.

Prevenção da rejeição de órgãos
Adultos
A segurança e a eficácia de micofenolato de mofetila, em associação com corticosteroides e ciclosporina A, para a prevenção da rejeição do enxerto, foram avaliadas em três estudos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos em receptores de transplante renal, em um estudo randomizado e duplo-cego em receptores de transplante cardíaco e em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego em receptores de transplante hepático.

Transplante renal
Adultos
Os três estudos compararam duas doses de micofenolato de mofetila oral (1 g, duas vezes ao dia, e 1,5 g, duas vezes ao dia) com a azatioprina (dois estudos) ou placebo (um estudo) quando administrados em associação com ciclosporina A e corticosteroide, para prevenir episódios de rejeição aguda.
O desfecho principal de eficácia foi a proporção de pacientes em cada grupo de tratamento que apresentaram falha de tratamento nos primeiros seis meses após o transplante (definida como rejeição aguda comprovada por biópsia ou a ocorrência de morte, perda do enxerto ou a retirada prematura do estudo por qualquer razão que não rejeição comprovada por biópsia). O micofenolato de mofetila foi avaliado em três esquemas terapêuticos:

(1) indução com imunoglobulina antitimocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroide, (2) MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroide, e (3) MMF ou placebo/ciclosporina A/corticosteroide.
O micofenolato de mofetila, em associação com corticosteroides e ciclosporina A, reduziu a incidência de falha de tratamento ($p < 0,05$) nos primeiros seis meses após o transplante. As tabelas, a seguir, resumem os resultados destes estudos. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de morte ou de perda do enxerto, sendo que a incidência cumulativa destes dois eventos está descrita separadamente. Pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento não foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição aguda após o término. Um número maior de pacientes no grupo micofenolato de mofetila descontinuou o tratamento (sem rejeição comprovada por biópsia, morte ou perda do enxerto prévia), quando comparado com o grupo controle, com os índices mais altos no grupo de micofenolato de mofetila 3 g/dia. Entretanto, os índices de rejeição aguda podem estar subestimados, particularmente no grupo de micofenolato de mofetila 3 g/dia.

Estudos em transplante renal
Incidência de falha de tratamento
(Rejeição comprovada por biópsia ou término precoce por qualquer motivo)

Estudo americano* **(N = 499 pacientes)**	**micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 167 pacientes)**	**micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 166 pacientes)**	**Azatioprina 1 a 2 mg/kg/dia (n = 166 pacientes)**
Total de falha de tratamento	31,1%	31,3%	47,6%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	9,6%	12,7%	6,0%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	19,8%	17,5%	38,0%

* indução com imunoglobulina antitimocítica/MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroides

Estudo europeu/canadense/ australiano* (N = 503 pacientes)	**micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 173 pacientes)**	**micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 164 pacientes)**	**Azatioprina 100 a 150 mg/dia (n = 166 pacientes)**
Total de falha de tratamento	38,2%	34,8%	50,0%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	13,9%	15,2%	10,2%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	19,7%	15,9%	35,5%

*MMF ou azatioprina/ciclosporina A/corticosteroides

Estudo Europeu* (N = 491 pacientes)	**micofenolato de mofetila 2 g/dia (n = 165 pacientes)**	**micofenolato de mofetila 3 g/dia (n = 160 pacientes)**	**Placebo (n = 166 pacientes)**
Total de falha de tratamento	30,3%	38,8%	56,0%
Término precoce sem rejeição aguda prévia**	11,5%	22,5%	7,2%
Episódio de rejeição comprovada por biópsia em tratamento	17,0%	13,8%	46,4%

* MMF ou placebo/ciclosporina A/corticosteroides
** Não inclui morte ou perda do enxerto como razão para o término precoce

A incidência cumulativa de perda do enxerto e de morte de pacientes aos 12 meses está apresentada a seguir. Nenhuma superioridade de micofenolato de mofetila em relação à perda do enxerto e à morte de paciente foi estabelecida. Numericamente, os pacientes que receberam micofenolato de mofetila 2 g/dia e 3 g/dia apresentaram melhores resultados que os pacientes do grupo controle nos três estudos; pacientes que receberam micofenolato de mofetila 2 g/dia apresentaram melhores resultados que os que receberam 3 g/dia em dois dos três estudos. Em todos os grupos de tratamento, os pacientes que terminaram prematuramente o tratamento tiveram resultados piores em relação à perda do enxerto e à morte de pacientes com um ano.

Estudos em transplante renal
Incidência cumulativa de perda do enxerto e morte de pacientes em 12 meses

Estudo	**micofenolato de mofetila 2 g/dia**	**micofenolato de mofetila 3 g/dia**	**Controle (Azatioprina ou Placebo)**
EUA	8,5%	11,5%	12,2%
Europa/Canadá/Austrália	11,7%	11,0%	13,6%
Europa	8,5%	10,0%	11,5%

Transplante cardíaco
Um estudo multicêntrico, de grupos paralelos, randomizado, comparativo e duplo-cego foi realizado em receptores primários de transplante cardíaco. Foram envolvidos 650 pacientes; 72 não receberam droga do estudo e 578 receberam.
Os pacientes receberam micofenolato de mofetila 1,5 g duas vezes ao dia (n = 289) ou azatioprina 1,5 a 3 mg/kg/dia (n = 289), em associação com ciclosporina A e corticosteroide como terapia imunossupressora de manutenção. Os dois parâmetros primários de eficácia foram: (1) a proporção de pacientes que, após o transplante, apresentaram pelo menos um episódio de rejeição comprovada por biópsia endomiocárdica, com comprometimento hemodinâmico ou foram retransplantados ou morreram nos primeiros seis meses, e (2) a proporção de pacientes que morreram ou foram retransplantados nos primeiros 12 meses após o transplante. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição do enxerto por até seis meses e quanto à ocorrência de morte por um ano.
Rejeição: nenhuma diferença foi estabelecida entre micofenolato de mofetila e azatioprina em relação à rejeição comprovada por biópsia com comprometimento hemodinâmico, como apresentado abaixo.

Rejeição em seis meses

Rejeição comprovada por biópsia com comprometimento hemodinâmico*	**Todos os pacientes**		**Pacientes tratados**	
	AZA N = 323	**Micofenolato de mofetila N = 327**	**AZA N = 289**	**Micofenolato de mofetila N = 289**
	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

* Comprometimento hemodinâmico ocorreu quando os seguintes critérios foram encontrados: gradiente de pressão capilar pulmonar ≥ 20 mm ou um aumento de 25%; índice cardíaco < 2,0 L/min/m^2 ou uma diminuição de 25%; fração de ejeção ≤ 30%; saturação de oxigênio da artéria pulmonar ≤ 60% ou uma diminuição de 25%; presença de ritmo de galope com B3; restrição de fração ≤ 20% ou uma diminuição de 25%; necessidade de suporte inotrópico para controle das condições clínicas.

Sobrevida: nos pacientes envolvidos no estudo não houve diferença estatisticamente significativa em relação à morte e retransplante entre os pacientes randomizados do grupo micofenolato de mofetila e os do grupo azatioprina. Nos pacientes que receberam droga do estudo, o limite inferior de 97,5% para o intervalo de confiança da diferença entre morte e retransplante foi de 0,9 no primeiro ano, indicando que micofenolato de mofetila foi superior à azatioprina nesses pacientes, como apresentado abaixo.

Morte ou retransplante no primeiro ano

	Todos os pacientes		Pacientes tratados	
	AZA N = 323	**micofenolato de mofetila N = 327**	**AZA N = 289**	**micofenolato de mofetila N = 289**
Morte ou retransplante	49 (15,2%)	42 (12,8%)	33 (11,4%)	18 (6,2%)
Diferença ponderada entre tratamentos	2,6%		5,3%	
Limite inferior de 97,5% para o intervalo de confiança unicaudal	-2,5%		+0,9%	

Transplante hepático

Um estudo multicêntrico, paralelo, randomizado, comparativo e duplo-cego em receptores primários de transplante hepático foi realizado em 16 centros nos EUA, em dois no Canadá, em quatro na Europa e em um na Austrália. O número total de pacientes envolvidos foi de 565, sendo que 564 receberam os medicamentos do estudo. Os pacientes receberam micofenolato de mofetila, 1 g, duas vezes ao dia IV, por 14 dias, seguido de micofenolato de mofetila, 1,5 g, duas vezes ao dia por via oral ou azatioprina 1 - 2 mg/kg/dia IV, seguida por azatioprina 1 - 2 mg/kg/dia por via oral, em associação com ciclosporina A e corticosteroide como terapia imunossupressora. Os dois parâmetros principais de eficácia foram: (1) a proporção de pacientes que apresentaram, nos primeiros seis meses após o transplante, um ou mais episódios de rejeição tratada comprovada por biópsia ou morte/retransplante, e (2) a proporção de pacientes que apresentaram perda do enxerto (morte/retransplante) nos primeiros 12 meses após o transplante. Os pacientes que descontinuaram prematuramente o tratamento foram acompanhados quanto à ocorrência de rejeição do enxerto e quanto à ocorrência de perda do enxerto (morte/retransplante) por um ano.

Resultados: em uma análise primária (intenção de tratamento), micofenolato de mofetila, em associação com ciclosporina A e corticosteroide, foi superior à azatioprina na prevenção da rejeição aguda (p = 0,025) e equivalente à azatioprina em relação à sobrevida.

Rejeição em seis meses/
morte ou retransplante em um ano

	AZA N = 287	**Micofenolato de mofetila N = 278**
Rejeição tratada comprovada por biópsia em seis meses	137 (47,7%)	107 (38,5%)
Morte ou retransplante em um ano	42 (14,6%)	41 (14,7%)

Tratamento da rejeição refratária

Um estudo randomizado, aberto e comparativo de MMF 3 g/dia versus corticosteroide intravenoso foi realizado em 150 receptores de transplante renal com rejeição aguda e refratária do enxerto. O parâmetro principal foi a proporção de pacientes que permaneceram vivos e com enxerto funcionante após seis meses da entrada no estudo.

Resultados: a incidência de perda do enxerto foi inesperadamente pequena no grupo controle e a análise primária, baseada no teste da taxa de probabilidade sequencial, mostrou uma tendência de maior sobrevida do enxerto no grupo MMF (p = 0,081). Uma análise secundária, usando o teste de Cochran-Mantel-Haenzel (não ajustado para o monitoramento sequencial), sugeriu uma redução de 45% na incidência de perda do enxerto ou morte no grupo MMF após seis meses da entrada no estudo (p = 0,062).

Perda do enxerto ou morte em seis meses

	Corticoide IV N = 73	**Micofenolato de mofetila N = 77**
Perda do enxerto ou morte em seis meses	19 (26,0%)	11 (14,3%)

Estudos em nefrite lúpica

Muitos estudos investigaram o uso de **CellCept®** na terapia de indução e manutenção da nefrite lúpica. Duas grandes metanálises forneceram evidências robustas que suportam o uso do micofenolato de mofetila no tratamento da nefrite lúpica:

- A Cochrane Collaboration revisou 50 estudos randomizados controlados incluindo 2.846 adultos e crianças com nefrite lúpica classe III-V confirmada por biópsia recebendo terapia imunossupressora. O MMF com corticosteroides foi considerado tão eficaz quanto a ciclofosfamida intravenosa com corticosteroides na prevenção de morte, indução da remissão completa da proteinúria e estabilização das funções renais em seis meses, com menores taxas de toxicidade. Na terapia de manutenção, o MMF com corticosteroides foi mais efetivo que azatioprina com corticosteroides na prevenção de recidiva, sem diferença nas reações adversas clinicamente importantes.

- A National Kidney Foundation revisou 53 estudos randomizados incluindo 4.222 adultos e crianças (a partir de 10 anos de idade) com nefrite lúpica proliferativa recebendo terapia imunossupressora. Trinta e oito dos estudos apresentados na revisão Cochrane foram também incluídos nesta metanálise. O MMF com corticosteroides foi tão eficaz quanto a ciclofosfamida com corticosteroides na indução da remissão da nefrite lúpica, com maior tolerabilidade. O MMF com corticosteroides foi superior a azatioprina com corticosteroides na manutenção da remissão da doença.

Os resultados destas metanálises estão alinhados com os resultados do maior estudo randomizado controlado em nefrite lúpica, o Aspreva Lupus Management Study (ALMS), um estudo de duas fases que investigou a eficácia de **CellCept®** na terapia de indução e manutenção de pacientes com nefrite lúpica classe III-V. Na fase de indução do estudo, os pacientes foram randomizados para uma dose alvo de 3 g/dia de **CellCept®** ou 0,5 a 1,0 g/m2/mês de ciclofosfamida intravenosa por 6 meses. Ambos os grupos receberam prednisona, com redução gradual a partir de uma dose máxima inicial de 60 mg/dia. Não houve diferença significativa no número de pacientes que atingiu o desfecho primário de diminuição da relação proteína/creatinina urinária e estabilização ou melhora da creatinina sérica, suportando a conclusão das metanálises de que **CellCept®** é tão efetivo quanto a ciclofosfamida intravenosa para terapia de indução. Na fase de manutenção de 36 meses do estudo, o desfecho primário foi o tempo para a falha no tratamento, medido como o tempo até o primeiro evento, definido como morte, doença renal terminal, duplicação sustentada do nível de creatinina sérica, exacerbação da doença renal, ou necessidade de tratamento de resgate. **CellCept®** (2 g/dia) foi superior a azatioprina (2 mg/Kg/dia) no tempo para falha no tratamento (razão de risco, 0,44; intervalo de confiança de 95%, 0,25 a 0,77; p = 0,003), suportando os achados nas metanálises, de que o MMF é mais efetivo que a azatioprina na prevenção de recidiva.

1. Sollinger H. W. for the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients.
Transplantation 1995; 60(3):225-232.
2. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 1995: 345:1321-25
3. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil of the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 1996; 61(7):1029-1037.
4. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. Transplantation 1996; 61:722-729
5. Kobashigawa J. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation 1998; 66(4): 507-515.

6. Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Kidney Diseases. 2013 Jan 31;61(1):74-87.
7. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, Craig JC, Tong A, Strippoli GF. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2017 Feb 20. pii: S0272-6386 (17)30036-7.
8. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. Journal of the American Society of Nephrology. 2009 May 1;20(5):1103-12.
9. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. New England Journal of Medicine. 2011 Nov 17;365(20):1886-95.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
O micofenolato de mofetila (MMF) é o éster 2-morfolinoetil do ácido micofenólico (MPA). MPA é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e, portanto, inibe a via de novo da síntese do nucleotídeo guanosina sem incorporação ao DNA. O mecanismo pelo qual o MPA inibe a atividade enzimática da IMPDH parece estar relacionado à capacidade do MPA em mimetizar estruturalmente tanto o co-fator dinucleotídeo adenina nicotinamida, como uma molécula catalítica de água. Isso impede a oxidação do IMP a xantose-5'-monofosfato, que é um passo fundamental na síntese de novo do nucleotídeo guanosina. Duas isoformas IMPDH foram identificadas, isoforma tipo I, que está presente na maioria das células conhecidas (incluindo linfócitos humanos em repouso) e isoforma tipo II, que é forte e predominantemente expressa em linfócitos B e T humanos ativados. A isoforma tipo II é quase cinco vezes mais sensível à inibição por MPA do que a isoforma tipo I. O MPA tem efeito citostático maior nos linfócitos que em outras células, pois os linfócitos T e B são extremamente dependentes, para a sua proliferação, da via de novo da síntese das purinas, ao passo que outras células podem utilizar vias alternativas. Além de sua inibição de IMPDH e a resultante privação de linfócitos, o MPA também influencia os pontos de verificação celulares responsáveis pela programação metabólica dos linfócitos. Foi demonstrado, usando células T CD4 + humanas, que o MPA muda as atividades de transcrição em linfócitos de um estado proliferativo para processos catabólicos relevantes para o metabolismo e a sobrevivência, levando a um estado anérgico das células T, pelo qual as células deixam de responder ao seu antígeno específico.

Farmacocinética
A farmacocinética do MMF foi estudada em pacientes de transplante renal, cardíaco e hepático,e em pacientes com nefrite lúpica. Em geral, o perfil farmacocinético do MPA é semelhante em pacientes de transplante renal e cardíaco. No período precoce do transplante hepático, pacientes que recebem uma dose de 1,5 g oral ou intravenosa de MMF tiveram níveis de MPA similares aos dos receptores de transplante renal que recebem 1 g oral ou intravenoso de MMF. O perfil farmacocinético do MPA na nefrite lúpica é semelhante ao reportado em transplantes (incluindo a alta variabilidade observada na exposição ao ativo), porém, é complicado pelas alterações mais imprevisíveis na função renal de pacientes com nefrite lúpica.

Absorção
Após a administração oral, micofenolato de mofetila sofre rápida e extensa absorção, sendo completamente metabolizado para MPA, seu metabólito ativo. A biodisponibilidade média de micofenolato de mofetila oral, baseada na AUC do MPA, está relacionada em 94% à de micofenolato de mofetila IV.
O micofenolato de mofetila pode ser mensurado, sistemicamente, durante a infusão intravenosa; entretanto, após a administração oral, micofenolato de mofetila está abaixo do limite de quantificação (0,4 mcg/mL).
No período de pós-transplante recente (< 40 dias), os pacientes de transplante renal, cardíaco e hepático apresentaram redução média da AUC do MPA de aproximadamente 30% e redução da Cmáx de aproximadamente 40% comparada ao período de pós-transplante tardio (3 - 6 meses). Isso se refere à farmacocinética não linear do MPA. No índice de infusão recomendado para pacientes submetidos a transplante renal, os valores da AUC do MPA na fase pós-transplante imediata após administração de 1 g duas vezes ao dia por via intravenosa são comparáveis àqueles observados após administração oral. Em pacientes submetidos a transplante hepático, a administração de 1 g duas vezes ao dia por via intravenosa seguida pela administração de 1,5 g duas vezes ao dia por via oral, resultou em valores de AUC do MPA semelhantes àqueles encontrados nos pacientes submetidos a transplante renal que receberam 1g duas vezes ao dia de micofenolato de mofetila.

A alimentação não teve nenhum efeito sobre a extensão da absorção (AUC do MPA) de micofenolato de mofetila quando administrado na dose de 1,5 g duas vezes ao dia em pacientes submetidos a transplante renal. Porém, a Cmáx do MPA diminuiu 40% na presença de alimento.

Equivalência de formas farmacêuticas orais
A bioequivalência de micofenolato de mofetila foi avaliada. Dois comprimidos de 500 mg mostraram-se equivalentes a quatro cápsulas de 250 mg.

Distribuição
Como resultado da recirculação entero-hepática, normalmente observa-se aumento secundário na concentração plasmática do MPA em aproximadamente 6 - 12 horas após a administração da dose. A redução da área sob a curva (AUC) do MPA em aproximadamente 40% está associada à coadministração de colestiramina (4 g três vezes ao dia), indicando que existe interrupção da recirculação entero-hepática. O MPA, em concentrações clinicamente relevantes, apresenta-se ligado em 97% à albumina plasmática. Esse valor é dependente da função renal, as alterações na ligação da albumina após o início da terapia podem explicar a farmacocinética não linear do MPA.

Metabolismo
O MPA é metabolizado principalmente pela glucoronil transferase (isoforma UGT1A9) para formar o glucoronídeo fenólico do MPA inativo (MPAG) *in vivo*, o MPAG é convertido novamente em MPA livre através da recirculação entero-hepática. Um acil-glucoronídeo menor (AcMPAG) também é formado. AcMPAG é farmacologicamente ativo e é suspeito de ser responsável por alguns dos efeitos colaterais do MMF (diarreia, leucopenia).

Eliminação
Uma porção desprezível da droga é excretada na forma de MPA (< 1% da dose) na urina. O micofenolato de mofetila marcado radioativamente, quando administrado por via oral, foi completamente recuperado, sendo 93% da dose recuperada na urina e 6% recuperada nas fezes. A maior parte (aproximadamente 87%) da dose administrada foi excretada na urina sob a forma de MPAG.
A recirculação entero-hepática interfere na determinação precisa dos parâmetros de disposição do MPA; apenas valores aparentes podem ser indicados. Em voluntários saudáveis e pacientes com doença autoimune, valores de depuração aproximados de 10,6 L/h e 8,27 L/h respectivamente e valores de meia-vida de 17 h foram observados. Em pacientes transplantados, os valores médios de depuração foram maiores (intervalo 11,9-34,9 L/h) e os valores médios de meia-vida mais curtos (5-11 h), com pouca diferença entre pacientes transplantados renais, hepáticos ou cardíacos. Nos pacientes individuais, esses parâmetros de eliminação variam com base no tipo de co-tratamento com outros imunossupressores, tempo pós-transplante, concentração de albumina plasmática e função renal. Estes fatores explicam por que a exposição reduzida é observada quando o micofenolato de mofetila é coadministrado com ciclosporina e por que as concentrações plasmáticas tendem a aumentar ao longo do tempo em comparação com o que é observado imediatamente após o transplante.
Em concentrações clínicas normais, o MPA e o MPAG não são removidos pela hemodiálise. No entanto, em concentrações altas do MPAG (> 100 mcg/mL), pequenas quantidades são removidas. Por interferirem na circulação entero-hepática da droga, os sequestrantes de ácido biliar, como a colestiramina, reduzem a AUC do MPA (vide item "SUPERDOSE").
A disposição de MPA depende de vários transportadores. Polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs) e proteína de resistência a múltiplas drogas tipo 2 (MRP2) estão envolvidos na disposição do MPA; isoformas OATP, MRP2 e proteína resistente ao câncer da mama (BCRP) são transportadores associados à excreção biliar dos glucoronídeos. A proteína de resistência a múltiplas drogas tipo 1 (MDR1) também é capaz de transportar MPA, mas a sua contribuição parece estar restrita ao processo de absorção. Nos rins, MPA e seus metabólitos interagem potencialmente com os transportadores de ânions orgânicos renais.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Comprometimento renal
Em estudo de dose única (seis pacientes por grupo), a média das AUCs do MPA plasmático observada em indivíduos com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m^2) foi de 28 - 75% maior em relação à observada em voluntários saudáveis normais ou indivíduos com menor grau de comprometimento renal. A AUC do MPAG em dose única foi de três a seis vezes maior em indivíduos com disfunção renal grave em relação aos indivíduos com disfunção renal moderada ou a indivíduos normais saudáveis, concordando com a eliminação renal conhecida do MPAG. Não se estudou o efeito de doses múltiplas de micofenolato de mofetila em pacientes com disfunção renal crônica grave.

Há também uma escassez de informações disponíveis para pacientes com nefrite lúpica com comprometimento renal grave. Recomenda-se o monitoramento terapêutico em pacientes com nefrite lúpica com TFG < 30 mL/min.

Pacientes com retardo na função do enxerto renal
Nos pacientes com retardo da função do enxerto renal pós-transplante, a AUC0-12 média do MPA foi comparável à observada em pacientes transplantados sem problemas da função do enxerto renal pós-transplante. Deve haver um aumento transitório da fração livre e da concentração plasmática do MPA em pacientes com retardo na função do enxerto. Ajuste na dose de micofenolato de mofetila não parece ser necessário (vide item "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). A AUC_{0-12} média do MPAG plasmático foi de duas a três vezes maior que em pacientes sem retardo na função do enxerto renal pós-transplante.
Em pacientes com retardo primário na função do enxerto após o transplante renal, as concentrações plasmáticas do MPAG acumularam; acúmulo do MPA, se houve, foi muito pequeno.

Comprometimento hepático
A farmacocinética do MPAG e do MPA não foi afetada, em termos relativos, por doença do parênquima hepático em voluntários com cirrose alcoólica tratados com micofenolato de mofetila oral ou intravenoso. Os efeitos da doença hepática sobre esses processos dependem, provavelmente, da doença específica. Todavia, a doença hepática com dano predominantemente biliar, como a cirrose biliar primária, pode apresentar efeito diferente.

População geriátrica (≥ 65 anos)
A farmacocinética do micofenolato de mofetila e dos seus metabólitos não se encontra alterada nos pacientes geriátricos transplantados, quando comparada aos pacientes transplantados mais jovens.

Dados de segurança não-clínicos
Os sistemas hematopoiético e linfático foram os primeiros a serem comprometidos em estudos toxicológicos realizados com micofenolato de mofetila em ratos, camundongos, cachorros e macacos. Esses efeitos ocorreram em níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou menores que a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal. Efeitos gastrintestinais foram observados em cachorros em níveis de exposição sistêmica equivalentes ou menores que a exposição na dose recomendada. Efeitos gastrintestinal e renal compatíveis com desidratação também foram observados em macacos com a dose mais elevada (níveis de exposição sistêmica que são equivalentes ou maiores que a exposição clínica). O perfil de toxicidade não clínica de micofenolato de mofetila parece ser compatível com os eventos adversos observados em estudos clínicos em humanos, que atualmente fornecem dados de segurança de maior relevância para os pacientes (vide item "REAÇÕES ADVERSAS").

Carciogenicidade
Em modelos experimentais, micofenolato de mofetila não foi tumorigênico. A dose mais alta testada em estudos de carcinogenicidade em animais resultou em, aproximadamente, duas a três vezes a exposição sistêmica (AUC ou $C_{máx}$) observada em pacientes de transplante renal na dose clínica recomendada de 2 g/dia e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica (AUC ou $C_{máx}$) observada em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia.

Genotoxicidade
Dois ensaios genotóxicos (ensaio de linfoma/timidina quinase em ratos e ensaio de aberração micronuclear em ratos) mostraram o potencial de micofenolato de mofetila de causar instabilidade cromossômica em doses com níveis altamente tóxicos. Outros testes genotóxicos (ensaio da mutação bacteriana, ensaio da conversão genética mitótica da levedura ou ensaio da aberração cromossômica das células ovarianas de hamster chinês) não mostraram atividade mutagênica.

Comprometimento da fertilidade
O micofenolato de mofetila não apresentou efeito na fertilidade de ratos machos em doses orais de até 20 mg/kg/dia. A exposição sistêmica a essa dose representa duas a três vezes a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e 1,3 - 2 vezes a exposição sistêmica em pacientes de transplante cardíaco na dose clínica recomendada de 3 g/dia. Em estudos de reprodução e fertilidade em animais fêmeas, doses orais de 4,5 mg/kg/dia causaram malformação (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) na primeira geração de filhotes, na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a essa dose foi aproximadamente 0,5 vez a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e aproximadamente 0,3 vez a exposição clínica na dose recomendada de 3 g/dia para pacientes de transplante cardíaco. Nenhum efeito na fertilidade ou nos parâmetros reprodutivos foi observado nas fêmeas com crias ou nas gerações subsequentes.

Toxicidade reprodutiva
Em estudos teratogênicos em ratos e coelhos, reabsorção fetal e malformações ocorreram em ratos na dose de 6 mg/kg/dia (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) e em coelhos na dose de 90 mg/kg/dia (incluindo anormalidades cardiovascular e renal, como ectopia de cordão e renal, e hérnia diafragmática e umbilical), na ausência de toxicidade materna. A exposição sistêmica a esses níveis é equivalente a cerca de menos de 0,5 vez a exposição clínica na dose recomendada de 2 g/dia para pacientes de transplante renal e aproximadamente 0,3 vez a exposição clínica na dose recomendada de 3 g/dia para pacientes de transplante cardíaco (vide item"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – GRAVIDEZ").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Foram observadas reações alérgicas a micofenolato de mofetila. Portanto, micofenolato de mofetila está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao micofenolato de mofetila ou ao ácido micofenólico.

Gestação e lactação
Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

O micofenolato de mofetila é contraindicado durante a gravidez devido ao seu potencial teratogênico e mutagênico (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – GRAVIDEZ").
O micofenolato de mofetila é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos (vide itens "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – POTENCIAL REPRODUTIVO FEMININO E MASCULINO" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – CONTRACEPÇÃO").
O micofenolato de mofetila é contraindicado para mulheres que estão amamentando (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – LACTAÇÃO").

Não há contraindicação relativa às faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neoplasias
De forma similar aos pacientes em uso de regimes imunossupressores com combinações de drogas, os pacientes que recebem micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente de pele (vide item "REAÇÕES ADVERSAS"). O risco parece estar mais relacionado à intensidade e à duração da imunossupressão que ao uso de um agente específico.
Da mesma forma que pacientes com maior risco para câncer de pele, a exposição à luz solar e aos raios UV deverá ser limitada através do uso de roupa para proteção adequada e de filtros solares com alto fator de proteção.

Infecções
A supressão em excesso do sistema imunológico também pode aumentar a susceptibilidade às infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepse (vide item "REAÇÕES ADVERSAS"). Essas infecções incluem reativação viral latente, como a reativação de hepatite B ou C ou infecções causadas pelo poliomavírus. Casos de hepatite devido à reativação de hepatite B ou C foram relatados em pacientes portadores tratados com imunossupressores. Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associados com o vírus JC, algumas vezes fatal, foram relatados em pacientes tratados com micofenolato de mofetila. Os casos relatados geralmente apresentavam fatores de risco para LMP, incluindo terapias imunossupressoras e disfunção do sistema imune. Em pacientes imunodeprimidos, a LMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas neurológicos e a avaliação do neurologista deve ser realizada, se clinicamente indicada.

Nefropatia associada com o vírus BK foi observada durante o uso de micofenolato de mofetila em pacientes que receberam transplante renal. Essa infecção pode estar associada com desfechos graves, às vezes levando a perda do enxerto renal. O monitoramento dos pacientes pode ajudar a detectar aqueles com risco para nefropatia associada ao vírus BK. Devido ao efeito citostático de micofenolato de mofetila em linfócitos B e T, pode ocorrer aumento da gravidade de COVID-19. A redução da dose ou descontinuação de micofenolato de mofetila deve ser considerada para pacientes que desenvolverem evidência de nefropatia associada ao vírus BK, ou em casos clinicamente significativos de COVID-19.

Sangue e sistema imunológico

Casos de aplasia pura de série vermelha (APSV) foram relatados em pacientes tratados com micofenolato de mofetila em associação com outros agentes imunossupressores. O mecanismo de indução de APSV pelo micofenolato de mofetila é desconhecido; a contribuição relativa dos outros imunossupressores e suas combinações em um esquema de imunossupressão também é desconhecida. Em alguns casos a APSV foi reversível com a redução da dose ou suspensão do uso de micofenolato de mofetila. Em pacientes transplantados, porém, a redução da imunossupressão pode aumentar o risco de rejeição do órgão transplantado.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Pacientes que recebem micofenolato de mofetila devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão inesperada, sangramento ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea.

Pacientes em tratamento com micofenolato de mofetila devem realizar hemograma completo semanalmente durante o primeiro mês de tratamento, quinzenalmente no segundo e terceiro meses de tratamento e mensalmente ao longo do primeiro ano. Os pacientes que recebem micofenolato de mofetila devem ser monitorados para neutropenia. O desenvolvimento de neutropenia pode estar relacionado diretamente ao micofenolato de mofetila, a medicações concomitantes, a infecções virais ou à combinação dessas causas (vide item "POSOLOGIA E MODO DE USAR - INSTRUÇÕES ESPECIAIS DE DOSAGEM").
Caso ocorra neutropenia (número absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10^3/μL), a administração de micofenolato de mofetila deve ser interrompida ou a dose deve ser reduzida, e o paciente observado cuidadosamente (vide item "POSOLOGIA E MODO DE USAR -INSTRUÇÕES ESPECIAIS DE DOSAGEM").

Doação de sangue

Pacientes não devem doar sangue durante a terapia e por, pelo menos, 6 semanas após a descontinuação do uso de micofenolato de mofetila.

Vacinação

Os pacientes devem ser alertados para o fato de que, durante o tratamento com micofenolato de mofetila, as vacinas poderão ser menos eficazes e o uso de vacinas de vírus vivo atenuado deve ser evitado (vide item "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). A vacinação contra gripe pode ser útil. Os médicos devem seguir as diretrizes locais quanto às instruções para vacinação contra gripe.

Gastrintestinal

O micofenolato de mofetila tem sido associado a aumento da incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos pouco frequentes de ulceração do trato gastrintestinal, hemorragia e perfuração. O medicamento deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunções ativas graves do sistema digestivo.

O micofenolato de mofetila é um IMPDH (inibidor da inosina monofosfato desidrogenase). Portanto, deve ser evitado em pacientes com deficiências hereditárias raras de hipoxantina-guanina fosforibosil-transferase (HGPRT), como as síndromes de Lesch-Nyhan ou Kelley-Seegmiller.

Interações

Precaução ao se mudar de terapias combinadas que incluem imunossupressores que interferem na recirculação entero-hepática do MPA, como por exemplo, ciclosporina, para outros que não exercem esse efeito, como sirolimo, belatacepte, ou vice-versa, pois isso pode resultar em mudanças na exposição ao MPA (vide item "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). O monitoramento da terapia com o medicamento pode ser apropriado para garantir imunossupressão adequada em pacientes com alto risco imunológico (por exemplo: risco de rejeição, tratamento com antibióticos, adição ou remoção de um medicamento de interação). Medicamentos que interferem no ciclo entero-hepático do MPA (por exemplo, colestiramina, sevelâmer, antibióticos) devem ser usados com precaução devido ao seu potencial de redução dos níveis plasmáticos e eficácia de micofenolato de mofetila.
Sevelâmer e outros ligantes de fosfato livres de cálcio devem ser administrados 2 horas após a ingestão de micofenolato de mofetila**,** para minimizar o impacto na absorção do MPA.

Não se recomenda a administração concomitante de micofenolato de mofetila com azatioprina, uma vez que ambos possuem o potencial de causar supressão da medula óssea e a referida administração concomitante não foi estudada.

Populações Especiais

Potencial reprodutivo feminino e masculino

Fertilidade: micofenolato de mofetila é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos (vide item"CONTRAINDICAÇÕES"). Malformações (incluindo anoftalmia, agnatia e hidrocefalia) ocorreram na primeira geração de descendentes de ratas tratadas com doses orais de micofenolato de mofetila em ausência de toxicidade materna (vide item "DADOS DE SEGURANÇA NÃO-CLÍNICOS"). Nenhum efeito foi observado na fertilidade em ratos tratados com micofenolato de mofetila.

Teste de gravidez

Antes do início da terapia com micofenolato de mofetila mulheres em idade fértil devem ter um teste de gravidez sanguíneo ou urinário negativo, com sensibilidade de pelo menos 25 mUI/mL. Um segundo teste deve ser realizado de 8 a 10 dias depois. Testes de gravidez repetitivos devem ser realizados em visitas de acompanhamento. Os resultados de todos os testes de gravidez devem ser discutidos com o paciente. Os pacientes devem ser instruídos a consultar seu médico imediatamente em caso de gravidez.

Contracepção

Mulheres

O micofenolato de mofetila é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estão utilizando métodos contraceptivos altamente efetivos (vide item "CONTRAINDICAÇÕES").

Antes do início do tratamento, pacientes do sexo feminino com potencial reprodutor devem estar cientes do risco aumentado da perda da gravidez e malformações congênitas e devem ser aconselhados sobre a prevenção da gravidez e planejamento.

Mulheres em idade fértil devem utilizar simultaneamente duas formas confiáveis de contracepção, no mínimo uma que deve ser altamente efetiva antes do início da terapia com micofenolato de mofetila durante a terapia e durante seis semanas após a descontinuação da terapia, a menos que a abstinência sexual tenha sido o método contraceptivo escolhido.

Homens

Evidência clínica limitada está disponível sobre exposição paterna ao micofenolato de mofetila. Essa evidência não indica um aumento do risco de malformações ou aborto espontâneo após exposição paternal ao micofenolato de mofetila.

Evidências não-clínicas mostram que a dose de micofenolato de mofetila que pode ser transferida via fluido seminal para parceira potencialmente grávida é 30 vezes menor que a concentração sem efeitos teratogênicos em animais, e 200 vezes menor do que a menor concentração teratogênica em animais. Portanto, o risco de danos por meio de fluido seminal é considerado insignificante. Porém, efeitos genotóxicos foram observados em estudos com animais com exposições que excedem a exposição terapêutica humana em aproximadamente 2,5 vezes. Assim, o risco de efeitos genotóxicos em células espermáticas não pode ser completamente excluído.

Na ausência de dados suficientes para excluir o risco de danos ao feto concebido durante ou diretamente após o tratamento do pai, as seguintes medidas de precaução são recomendadas: que pacientes do sexo masculino sexualmente ativos e/ou suas parceiras utilizem contraceptivos efetivos durante o tratamento do paciente do sexo masculino e por, no mínimo, 90 dias após o término do tratamento.

Gravidez

O micofenolato de mofetila é contraindicado na gravidez devido ao seu potencial teratogênico e mutagênico (vide item "CONTRAINDICAÇÕES").

O micofenolato de mofetila é um teratógeno humano, aumentando o risco de abortos espontâneos (principalmente no primeiro trimestre da gravidez) e malformações congênitas no caso de exposição materna durante a gravidez (vide item"REAÇÕES ADVERSAS"). Na literatura médica, o risco de abortos espontâneos relatado foi de 45 a 49% após a exposição micofenolato de mofetila, em comparação com uma taxa relatada entre 12 e 33% em pacientes transplantados de órgãos sólidos tratados com outros imunossupressores.

Em literatura publicada, malformações congênitas (incluindo malformações múltiplas em recém-nascidos) foram relatadas em 23 a 27% dos nascidos vivos em gravidezes expostas ao micofenolato de mofetila. Como comparativo, o risco de malformações é estimado em aproximadamente 2% dos nascidos vivos na população geral e em aproximadamente 4 a 5% em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos tratados com imunossupressores diferentes do micofenolato de mofetila. As seguintes malformações foram mais frequentemente relatadas no período de pós-comercialização em filhos de pacientes expostas ao micofenolato de mofetila em associação com outros imunossupressores durante a gravidez:

• Malformações faciais, como lábio leporino, fenda palatina, micrognatia e hipertelorismo das órbitas;
• Anormalidades dos ouvidos (por exemplo, formação anormal ou ausência do ouvido externo / médio) e olhos (por exemplo, coloboma, microftalmia);
• Malformações dos dedos (por exemplo, polidactilia, sindactilia, braquidactilia);
• Anormalidades cardíacas, tais como defeitos dos septos atrial e ventricular;
• Malformações esofágicas (por exemplo, atresia esofágica);
• Malformações do sistema nervoso (tais como espinha bífida).

Esses achados foram consistentes com estudos teratológicos realizados em ratos e coelhos em que reabsorção fetal e malformações ocorreram na ausência de toxicidade materna (vide item "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS").

Trabalho de parto e parto
O uso seguro de micofenolato de mofetila durante trabalho de parto e parto não foi estabelecida.

Lactação
Não é conhecido se micofenolato de mofetila é excretado no leite materno humano. Devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes, micofenolato de mofetila é contraindicado durante a amamentação (vide item "CONTRAINDICAÇÕES").
Apesar da relevância em humanos ser desconhecida, estudos em ratas demonstraram que micofenolato de mofetila pode ser excretado pelo leite.

Doação de sêmen
Homens não devem doar sêmen durante a terapia e por, pelo menos, 90 dias a partir da descontinuação do uso de micofenolato de mofetila**.**

População geriátrica (≥ 65 anos)
Os pacientes geriátricos podem ter maior risco de eventos adversos, como certas infecções (incluindo doença invasiva por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrintestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (vide item "REAÇÕES ADVERSAS").

Uso pediátrico (idade ≤ 18 anos)
Não existem dados disponíveis para transplante cardíaco ou hepático em pacientes pediátricos.

Uso em pacientes com insuficiência renal
Vide itens "POSOLOGIA E MODO DE USAR" e "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOCINÉTICA".

Uso em pacientes com insuficiência hepática
Vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR" e "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOCINÉTICA".

Abuso e dependência do medicamento
Não há dados disponíveis que demonstrem que micofenolato de mofetila possui potencial para abuso ou cause dependência.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
O micofenolato de mofetila pode ter um efeito moderado sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
Pacientes devem ser orientados a ter precaução ao dirigir ou operar máquinas se apresentarem reações adversas ao medicamento como sonolência, confusão, tontura, tremor ou hipotensão durante o tratamento com micofenolato de mofetila (vide item "REAÇÕES ADVERSAS").

Até o momento, não há informações de que micofenolato de mofetila possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da DNA Polimerase (aciclovir, ganciclovir)

Aciclovir: concentrações plasmáticas maiores de aciclovir e MPAG foram observadas quando micofenolato de mofetila foi administrado com aciclovir em comparação com a administração de cada droga isoladamente. Devido ao aumento da concentração plasmática de MPAG na presença de disfunção renal, como ocorre com o aciclovir, pode ocorrer competição entre o micofenolato de mofetila e o aciclovir ou seus pró-fármacos como o valganciclovir pela secreção tubular e isso pode aumentar as concentrações de ambas as drogas.

Ganciclovir: baseado nos resultados de um estudo com administração de dose única, nas doses recomendadas de micofenolato de mofetila oral e ganciclovir intravenoso e nos efeitos conhecidos da deterioração renal sobre a farmacocinética do MMF e do ganciclovir, prevê-se que a coadministração desses agentes (que competem pelos mecanismos de secreção tubular renal) resultará em aumento na concentração do MPAG e do ganciclovir. Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do MPA é prevista, não sendo necessário o ajuste da dose do MMF. Pacientes com deterioração renal nos quais o MMF e o ganciclovir ou seus pró-fármacos, como o valganciclovir, são coadministrados, devem ser monitorados cuidadosamente.

Antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBPs): exposição diminuída de ácido micofenólico (MPA) foi observada quando antiácidos, como hidróxidos de alumínio e magnésio, e IBPs, incluindo omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, foram administrados com micofenolato de mofetila. Não foram observadas diferenças significativas ao comparar as taxas de rejeição de transplante ou as taxas de perda do enxerto entre pacientes de micofenolato de mofetila que utilizaram IBPs versus pacientes de micofenolato de mofetila que não utilizaram IBPs. Esses dados suportam a extrapolação dessa observação para todos os antiácidos, pois a redução à exposição é consideravelmente menor quando micofenolato de mofetila foi coadministrado com hidróxidos de alumínio e magnésio em relação à coadministração com IBPs.

Sequestrantes
Colestiramina: após administração de 1,5 g de micofenolato de mofetila em indivíduos saudáveis pré-tratados com colestiramina 4 g, três vezes ao dia durante quatro dias, houve redução de 40% na AUC do MPA. Deve-se ter cautela durante a administração concomitante de drogas que interfiram na circulação entero-hepática (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Sevelâmer: a administração concomitante de sevelâmer e micofenolato de mofetila**,** em pacientes adultos, diminuiu a Cmáx e a AUC0-12 do MPA em 30% e 25%, respectivamente (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Imunossupressores
Ciclosporina A: a farmacocinética da ciclosporina A (CsA) não é afetada por micofenolato de mofetila. Entretanto, CsA interfere na circulação entero-hepática do MPA, resultando em reduções de 30% a 50% na exposição do MPA em pacientes transplantados renais tratados com micofenolato de mofetila e CsA, se comparado com pacientes que receberam sirolimo ou belatacepte e doses semelhantes de micofenolato de mofetila. Inversamente, mudanças na exposição de MPA devem ser esperadas quando há substituição do uso de CsA para um dos imunossupressores que não interferem na circulação entero-hepática do MPA (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Tacrolimo: não foi observado efeito na AUC ou $C_{máx}$ do MPA em pacientes transplantados hepáticos, ao administrar tacrolimo concomitantemente com micofenolato de mofetila. Observou-se resultado similar em um estudo recente, em pacientes transplantados renais.

Em pacientes transplantados renais, mostrou-se que a concentração do tacrolimo parece não ser alterada pelo micofenolato de mofetila.
Entretanto, em pacientes transplantados hepáticos estáveis, observou-se aumento de aproximadamente 20% na AUC do tacrolimo, quando foram administradas doses múltiplas de micofenolato de mofetila (1,5 g duas vezes ao dia) para pacientes recebendo tacrolimo.

Antibióticos
Rifampicina: após correção da dose, uma diminuição em 70% da exposição de MPA (AUC_{0-12h}) foi observada com administração concomitante de rifampicina em um único paciente transplantado de coração e pulmão. Portanto, recomenda-se controlar os níveis de exposição de MPA e ajustar as doses de micofenolato de mofetila para manter a eficácia clínica quando as drogas são administradas concomitantemente.
Antibióticos eliminadores de bactérias intestinais produtoras de β-glucuronidase (por exemplo, aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolona, e antibióticos penicilínicos) podem interferir na recirculação entero-hepática, o que acarreta na redução da exposição sistêmica de MPA.

Informações acerca dos seguintes antibióticos estão disponíveis:
Ciprofloxacina ou amoxicilina associada ao ácido clavulânico: reduções de 54% nas concentrações pré-tomada (vale) de MPA foram relatadas em pacientes transplantados renais nos dias imediatamente após o início da ciprofloxacina oral ou amoxicilina associada ao ácido clavulânico. Os efeitos tendem a diminuir com o uso continuado do antibiótico e a cessar após a descontinuação. A alteração no nível de pré-dose pode não

representar exatamente as alterações na exposição global ao MPA, portanto, a relevância clínica dessas observações é incerta.
Norfloxacino e metronidazol: norfloxacino em combinação com metronidazol diminuiu a AUC_{0-48} do MPA em 30%, após dose única de micofenolato de mofetila. Esse efeito sobre a exposição sistêmica de MPA não ocorreu com qualquer um destes antibióticos quando foram administradas separadamente.

Trimetoprima/sulfametoxazol: não foi observado efeito sobre a exposição sistêmica do MPA (AUC, C_{max}) com a combinação trimetoprima /sulfametoxazol.

Contraceptivos orais
Um estudo de coadministração de micofenolato de mofetila (1 g duas vezes ao dia) e contraceptivo oral combinado contendo etinilestradiol (0,02 - 0,04 mg) e levonorgestrel (0,05 - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ou gestodene (0,05 - 0,10 mg) envolvendo 18 mulheres com psoríase e conduzido por mais de três ciclos menstruais não mostrou influência clínica relevante de micofenolato de mofetila nos níveis séricos da progesterona, do LH e do FSH, não indicando, portanto, influência de micofenolato de mofetila no efeito supressor da ovulação dos contraceptivos orais. A farmacocinética dos contraceptivos orais não foi afetada em um nível clinicamente relevante pela coadministração de micofenolato de mofetila (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES– GRAVIDEZ").

Outras interações
A administração concomitante de drogas que inibem a glucoronidação de ácido micofenólico (MPA) pode aumentar a exposição de MPA (por exemplo, foi observado aumento na AUC0-∞ de MPA em 35% com administração concomitante de isavuconazol). Deve-se ter cautela durante a administração concomitante dessas drogas com micofenolato de mofetila.

A administração concomitante de telmisartana e micofenolato de mofetila resultou em uma diminuição de aproximadamente 30% nas concentrações de ácido micofenólico (MPA). Telmisartana altera a eliminação do MPA por aumentar a expressão de PPAR gama (receptor gama ativador da proliferação de peroxissoma), que por sua vez resulta no aumento da expressão e da atividade de UGT1A9, aumentando a glucuronidação. Ao comparar as taxas de rejeição do transplante, as taxas de perda do enxerto ou perfis de eventos adversos entre os pacientes de micofenolato de mofetila com e sem uso concomitante de telmisartana, não foram observadas consequências clínicas da interação medicamentosa farmacocinética.

Coadministração de probenecida com micofenolato de mofetila em macacos aumenta, em três vezes, a AUC plasmática do MPAG. Portanto, outras drogas que sofrem secreção tubular renal podem competir com o MPAG e aumentar a concentração plasmática de ambas.

Vacinas de vírus vivos
Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes com alteração da resposta imune. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode estar diminuída (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

Características físicas e organolépticas: Comprimido revestido violeta claro, oblongo, sulcado.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Manuseio e aplicação
O micofenolato de mofetila comprimidos deve ser ingerido com um pouco de água.

Como micofenolato de mofetila mostrou ter efeito teratogênico (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – GRAVIDEZ"), seus comprimidos não devem ser triturados para evitar inalação ou contato direto com a pele ou mucosa. Em caso de contato de micofenolato de mofetila com a pele ou membranas

mucosas, lavar minuciosamente com água e sabão. Em casos de contato com os olhos, limpar com água corrente.

Via de administração
O micofenolato de mofetila comprimidos deve ser administrado por via oral.

Posologia

Pacientes transplantados

O micofenolato de mofetila deve ser administrado todos os dias. É importante manter a rotina de uso de micofenolato de mofetila para garantir que o órgão transplantado continue funcionando adequadamente.

Dosagem padrão para profilaxia da rejeição renal
A dose de 1,0 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 2 g) é recomendada em pacientes de transplante renal.
Apesar de a dose de 1,5 g duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) ter sido usada em estudos clínicos e ter se mostrado efetiva e segura, não mostrou vantagem em termos de eficácia para pacientes de transplante renal. Pacientes recebendo 2g/dia de micofenolato de mofetila demonstraram um perfil de segurança geral melhor quando comparados aos pacientes que receberam 3 g/dia de micofenolato de mofetila.

Dosagem padrão para profilaxia da rejeição cardíaca
A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Dosagem padrão para profilaxia da rejeição hepática
A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes submetidos a transplante hepático.

Dosagem para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária renal
A dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada para o tratamento da primeira rejeição e da rejeição refratária.

Administração oral (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOCINÉTICA")
A dose inicial de micofenolato de mofetila deve ser administrada o mais breve possível após o transplante renal, cardíaco ou hepático.

Pacientes adultos com nefrite lúpica
Dosagem padrão para terapia de indução
A dose de 750 mg a 1,5 g administrada duas vezes ao dia (dose diária de 3 g) é recomendada a pacientes adultos com nefrite lúpica.

Dosagem padrão para terapia de manutenção
A dose de 500mg a 1g administrada duas vezes ao dia é recomendada a pacientes adultos com nefrite lúpica.

O micofenolato de mofetila deve ser utilizado em combinação com corticosteroides. As doses devem ser introduzidas gradualmente e ajustadas de acordo com a resposta clínica. O monitoramento da terapia com o medicamento pode prevenir a exposição sub-terapêutica (Cmín ≥ 3,0 mg/L ou AUC ≥35 h*mg/L interdose).

Instruções especiais de dosagem
Pacientes com neutropenia
Para pacientes que desenvolvem neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1,3 x 10^3/μL), o tratamento com micofenolato de mofetila deve ser interrompido ou a dose deve ser reduzida (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Disfunção renal grave
Para pacientes transplantados renais com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m^2), fora do período imediatamente após o transplante ou após o tratamento da rejeição aguda ou refratária, doses maiores que 1 g administradas duas vezes ao dia devem ser evitadas (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Para pacientes que apresentam retardo na função do enxerto renal após a cirurgia do transplante, não é recomendado ajuste de dose, mas os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (vide item "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOCINÉTICA"). Para

pacientes com disfunção renal grave que receberam transplante cardíaco ou hepático, não existem dados disponíveis (vide item "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOCINÉTICA").
Para pacientes com nefrite lúpica com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min, o monitoramento do medicamento é recomendado.

Disfunção hepática grave
Para pacientes de transplante renal com doença grave no parênquima hepático, nenhum ajuste de dose é recomendado (vide item "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOCINÉTICA"). Para pacientes que receberam transplante cardíaco com doença grave do parênquima hepático, não existem dados disponíveis.

Uso geriátrico (> 65 anos)
Para pacientes transplantados, não é recomendado nenhum ajuste de dose (vide item "Advertências e Precauções").
Para pacientes com nefrite lúpica, não há recomendação disponível. **Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de eventos adversos associados ao uso de drogas imunossupressoras é normalmente difícil de ser estabelecido, devido à própria doença de base e à utilização concomitante de vários medicamentos.

Experiência de estudos clínicos
Um total estimado de 1.557 pacientes receberam micofenolato de mofetila durante os estudos clínicos pivotais na prevenção da rejeição aguda de órgãos. Destes, 991 foram incluídos nos estudos renais combinados ICM1866, MYC022, MYC023, 277 foram incluídos no estudo hepático MYC2646 e 289 foram incluídos no estudo cardíaco MYC1864. Os pacientes em todos os braços do estudo receberam também ciclosporina e corticosteroides.
Nos estudos pivotais, diarreia, leucopenia, sepse e vômitos estavam entre as reações adversas mais comuns e/ou graves relacionadas ao uso de micofenolato de mofetila. Houve também evidência de maior frequência de certos tipos de infecção, como por exemplo infecções oportunistas (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Nos três estudos pivotais para prevenção da rejeição em transplante renal, os pacientes que receberam micofenolato de mofetila 2 g/dia apresentaram um perfil de segurança geral melhor que os que receberam 3 g/dia. O perfil de segurança de micofenolato de mofetila em pacientes tratados para rejeição refratária em transplante renal foi semelhante àquele observado nos estudos pivotais para prevenção de rejeição renal com doses de 3 g por dia. Diarreia e leucopenia, seguidas de anemia, náuseas, dor abdominal, sepse, náuseas, vômitos e dispepsia foram os eventos adversos relatados com maior frequência pelos pacientes recebendo micofenolato de mofetila em comparação com pacientes recebendo corticosteroide intravenoso.

Resumo tabelado de reações adversas dos estudos clínicos
As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 1) estão listadas conforme sistema MedDRA de classes de órgãos, juntamente com a suas incidências. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000). Devido às grandes diferenças observadas na frequência de certas reações adversas a medicamento (RAMs) nas diferentes indicações de transplante, a frequência é apresentada separadamente para os pacientes com transplante renal, hepático e cardíaco**.**

Tabela 1 Resumo das reações adversas a medicamento que ocorreram nos pacientes tratados com micofenolato de mofetila nos estudos clínicos pivotais

Reações adversas a medicamento (MedDRA) Classe de sistemas de órgãos	**Transplante renal n = 991**		**Transplante hepático n = 277**		**Transplante cardíaco n = 289**	
	Incidência (%)	Frequência	Incidência (%)	Frequência	Incidência (%)	Frequência
Infecções e infestações						
Infecções bacterianas	39,9	Muito	27,4	Muito	19,0	Muito comum

		comum		comum		
Infecções fúngicas	9,2	Comum	10,1	Muito comum	13,1	Muito comum
Infecções virais	16,3	Muito comum	14,1	Muito comum	31,1	Muito comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						
Neoplasia benigna da pele	4,4	Comum	3,2	Comum	8,3	Comum
Neoplasia	1,6	Comum	2,2	Comum	4,2	Comum
Câncer de pele	3,2	Comum	0,7	Incomum	8,0	Comum
Distúrbios do sangue e do sistema e linfático						
Anemia	20,0	Muito comum	43,0	Muito comum	45,0	Muito comum
Equimose	3,6	Comum	8,7	Comum	20,1	Muito comum
Leucocitose	7,6	Comum	22,4	Muito Comum	42,6	Muito comum
Leucopenia	28,6	Muito comum	45,8	Muito comum	34,3	Muito comum
Pancitopenia	1,0	Comum	3,2	Comum	0,7	Incomum
Pseudolinfoma	0,6	Incomum	0,4	Incomum	1,0	Comum
Trombocitopenia	8,6	Comum	38,3	Muito comum	24,2	Muito comum
Distúrbios nutricionais e do metabolismo						
Acidose	3,4	Comum	6,5	Comum	14,9	Muito Comum
Hipercolesterolemia	11,0	Muito comum	4,7	Comum	46,0	Muito comum
Hiperglicemia	9,0	Comum	43,7	Muito comum	48,4	Muito comum
Hipercalemia	7,3	Comum	22,0	Muito comum	16,3	Muito comum
Hiperlipidemia	7,6	Comum	8,7	Comum	13,8	Muito comum
Hipocalcemia	3,2	Comum	30,0	Muito comum	8,0	Comum
Hipocalemia	7,8	Comum	37,2	Muito comum	32,5	Muito comum
Hipomagnesemia	1,8	Comum	39,0	Muito comum	20,1	Muito comum
Hipofosfatemia	10,8	Muito comum	14,4	Muito comum	8,7	Comum
Perda de peso	1,0	Comum	4,7	Comum	6,2	Comum
Distúrbios psiquiátricos						
Confusão	1,4	Comum	17,3	Muito comum	14,2	Muito comum
Depressão	3,7	Comum	17,3	Muito comum	20,1	Muito comum
Insônia	8,4	Comum	52,3	Muito comum	43,3	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso						
Tontura	7,8	Comum	16,2	Muito comum	34,3	Muito comum
Dor de cabeça	14,8	Muito comum	53,8	Muito comum	58,5	Muito comum
Hipertonia	3,3	Comum	7,6	Comum	17,3	Muito comum
Parestesia	6,3	Comum	15,2	Muito comum	15,6	Muito comum
Sonolência	2,6	Comum	7,9	Comum	12,8	Muito comum
Tremor	9,2	Comum	33,9	Muito comum	26,3	Muito comum
Distúrbios cardíacos						
Taquicardia	4,3	Comum	22,0	Muito comum	22,8	Muito comum

Distúrbios vasculares						
Hipertensão	27,5	Muito comum	62,1	Muito comum	78,9	Muito comum
Hipotensão	4,9	Comum	18,4	Muito comum	34,3	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Tosse	11,4	Muito comum	15,9	Muito comum	40,5	Muito comum
Dispneia	12,2	Muito comum	31,0	Muito comum	44,3	Muito comum
Derrame pleural	2,2	Comum	34,3	Muito comum	18,0	Muito comum
Distúrbios gastrintestinais						
Dor abdominal	22,4	Muito comum	62,5	Muito comum	41,9	Muito comum
Colite	1,6	Comum	2,9	Comum	2,8	Comum
Constipação	18,0	Muito comum	37,9	Muito comum	43,6	Muito comum
Diminuição do apetite	4,7	Comum	25,3	Muito comum	14,2	Muito comum
Diarreia	30,4	Muito comum	51,3	Muito comum	52,6	Muito comum
Dispepsia	13,0	Muito comum	22,4	Muito comum	22,1	Muito comum
Esofagite	4,9	Comum	4,3	Comum	9,0	Comum
Flatulência	6,4	Comum	18,8	Muito comum	18,0	Muito comum
Gastrite	4,4	Comum	4,0	Comum	9,3	Comum
Hemorragia gastrintestinal	2,7	Comum	8,3	Comum	7,6	Comum
Úlcera gastrintestinal	3,1	Comum	4,7	Comum	3,8	Comum
Íleo	2,4	Comum	3,6	Comum	2,4	Comum
Náusea	18,4	Muito comum	54,5	Muito comum	56,1	Muito comum
Estomatite	1,4	Comum	1,4	Comum	3,5	Comum
Vômito	10,6	Muito comum	32,9	Muito comum	39,1	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares						
Aumento de fosfatase alcalina no sangue	5,2	Comum	5,4	Comum	9,3	Comum
Aumento de lactato desidrogenase no sangue	5,8	Comum	0,7	Incomum	23,5	Muito comum
Aumento de enzima hepática	5,6	Comum	24,9	Muito comum	17,3	Muito comum
Hepatite	2,2	Comum	13,0	Muito comum	0,3	Incomum
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo						
Alopecia	2,2	Comum	2,2	Comum	2,1	Comum
Erupção cutânea	6,4	Comum	17,7	Muito comum	26,0	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Artralgia	6,4	Comum	6,1	Comum	10,0	Muito comum
Fraqueza muscular	3,0	Comum	4,0	Comum	13,8	Muito comum
Distúrbios renais e urinários						
Aumento de creatinina no sangue	8,2	Comum	19,9	Muito comum	42,2	Muito comum
Aumento de ureia no sangue	0,8	Incomum	10,1	Muito comum	36,7	Muito comum
Hematúria	10,0	Muito comum	5,1	Comum	5,2	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração						

Astenia	10,8	Muito comum	35,4	Muito comum	49,1	Muito comum
Calafrios	2,0	Comum	10,8	Muito comum	13,5	Muito comum
Edema	21,0	Muito comum	48,4	Muito comum	67,5	Muito comum
Hérnia	4,5	Comum	11,6	Muito comum	12,1	Muito comum
Mal-estar	2,4	Comum	5,1	Comum	9,0	Comum
Dor	9,8	Comum	46,6	Muito comum	42,2	Muito comum
Pirexia	18,6	Muito comum	52,3	Muito comum	56,4	Muito comum

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecções
Todos os pacientes tratados com imunossupressores têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais e fúngicas (alguns dos quais podem levar a um desfecho fatal), incluindo aquelas causadas por agentes oportunistas e reativação viral latente. O risco aumenta com a intensidade da imunossupressão (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). As infecções mais graves foram sepse e peritonite. As infecções oportunistas mais comuns em pacientes em uso de micofenolato de mofetila com outros imunossupressores foram candidíase mucocutânea, síndrome/viremia por CMV e herpes simples. A proporção de pacientes com síndrome/viremia por CMV foi de 13,5%.

Neoplasias
Os pacientes tratados com micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor têm maior risco de desenvolver linfomas e outras neoplasias, particularmente de pele (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
Dados de segurança de três anos em pacientes de transplante renal e cardíaco não revelaram qualquer alteração inesperada na incidência de neoplasias, comparados com os dados de um ano. Pacientes receptores de transplante hepático foram acompanhados por pelo menos um ano, mas por menos que três anos.
Em estudos clínicos de suporte para o tratamento da rejeição refratária em transplante renal, a taxa de linfomas foi de 3,9% em um seguimento médio de 42 meses.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático
Citopenias, incluindo leucopenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia, são um risco conhecido associado ao micofenolato e podem levar ou contribuir para a ocorrência de infecções e hemorragias (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Gastrintestinal
Os distúrbios gastrintestinais mais graves foram ulceração e hemorragia, que são riscos conhecidos associados ao micofenolato de mofetila. Úlceras orais, esofágicas, gástricas, duodenais e intestinais frequentemente complicadas por hemorragia, bem como hematêmese, melena e formas hemorrágicas de gastrite e colite foram comumente relatadas durante os estudos clínicos pivotais. Os distúrbios gastrintestinais mais comuns, no entanto, foram diarreia, náusea e vômito. A investigação endoscópica de pacientes com diarreia relacionada ao micofenolato de mofetila revelou casos isolados de atrofia das vilosidades intestinais (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios gerais e condições do local de administração
Edema, incluindo edema periférico, facial e escrotal, foi relatado muito frequentemente durante os estudos pivotais. Dor musculoesquelética, como mialgia e dor no pescoço e nas costas, também foram muito comumente relatadas.

Populações especiais

População geriátrica (≥ 65 anos)
Pacientes geriátricos, particularmente aqueles que recebem micofenolato de mofetila como parte de um regime imunossupressor combinado, podem ter maior risco de certas infecções (incluindo doença invasiva de tecido por citomegalovírus) e possivelmente hemorragia gastrintestinal e edema pulmonar, quando comparados com pacientes jovens (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Experiência pós-comercialização
As reações adversas na Tabela 2 estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA e a estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Tabela 2: Reações adversas a medicamento identificadas na experiência pós-comercialização

Reações adversas a medicamento (MedDRA) Classe de sistema de órgãos	Incidência (%)	Categoria de frequência
Infecções e infestações		
Infecções por protozoários	N/A	Incomum[2]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		
Linfoma	N/A	Incomum[2]
Distúrbio linfoproliferativo	N/A	Incomum[2]
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Aplasia pura dos eritrócitos	N/A	Incomum[2]
Insuficiência da medula óssea	N/A	Incomum[2]
Distúrbios gastrintestinais		
Pancreatite	1,80[1]	Comum
Distúrbios do sistema imunológico		
Hipersensibilidade	3,10[1]	Comum
Hipogamaglobulinemia	0,40[1]	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Bronquiectasia	N/A	Incomum[2]
Doença pulmonar intersticial	0,20[1]	Incomum
Fibrose pulmonar	0,40[1]	Incomum
Distúrbios vasculares		
Linfocele	N/A	Incomum[2]
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Síndrome inflamatória aguda associada a inibidores da síntese de purina pela via de novo	N/A	Incomum[2]

1 Maior incidência observada durante os estudos clínicos pivotais
2 A categoria de frequência para RAMs observada apenas no contexto pós-comercialização é definida como o limite superior do intervalo de confiança de 95%, calculado com base no número total de pacientes expostos à micofenolato de mofetila em estudos pivotais.

Infecções
Infecções com risco de morte, como meningite e endocardite infecciosa, foram relatadas ocasionalmente, existindo evidência de maior frequência de determinados tipos de infecções, como tuberculose e infecção por micobactérias atípicas.
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e nefropatia associada ao vírus BK, foram relatadas em pacientes tratados com micofenolato de mofetila (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Doenças congênitas e gravidez, puerpério e condições perinatais (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – GRAVIDEZ").

Distúrbios gerais e condições do local de administração
A síndrome inflamatória aguda associada aos inibidores da síntese de purinas de novo é uma reação pró-inflamatória paradoxal recém-descrita associada ao micofenolato e outros inibidores da síntese de purinas, caracterizada por febre, artralgias, artrite, dor muscular e marcadores inflamatórios elevados. Relatórios anedóticos da literatura mostraram melhorias rápidas após a descontinuação do medicamento.

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

10. SUPERDOSE

Foram recebidos relatos de superdose com micofenolato de mofetila de estudos clínicos e durante o período pós-marketing. Em muitos desses casos não foram relatados eventos adversos. Os eventos adversos relatados nos casos de superdose estão incluídos no perfil de segurança já conhecido da droga.
Espera-se que uma superdose de micofenolato de mofetila resulte, possivelmente, em uma supressão acentuada do sistema imune e em um aumento da susceptibilidade a infecções e à supressão da medula óssea. Caso haja desenvolvimento de neutropenia, deve-se interromper a terapia com micofenolato de mofetila ou reduzir a dose (vide item "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

O MPA não pode ser removido por hemodiálise. Entretanto, em concentrações plasmáticas elevadas (> 100 mcg/mL), pequenas porções do MPAG são removidas. Os sequestrantes de ácido biliar, como a colestiramina, podem remover o MPA, aumentando a excreção da droga (vide item "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOCINÉTICA").

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

III - DIZERES LEGAIS
MS - 1.0235.0865
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay, Hortolândia/SP - CEP 13.186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-019 19 14
www.ems.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/08/2021.

bula-prof-136358-EMS-050821a

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)***	**Apresentações relacionadas**
02/10/2014	0818940/14-4	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico	VP/VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
03/12/2014	1084229/14-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Quando não devo usar este medicamento?; - O que devo saber antes de usar este medicamento?; - Quais os males que esse medicamento pode me causar?.	VP	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
							- Características Farmacológicas; - Contraindicações; - Advertências e Precauções; - Reações Adversas; - Interações Medicamentosas; - Posologia e modo de usar.	VPS	
01/07/2015	0579056/15-5	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Características farmacológicas	VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)

06/10/2015	0888764/15-1	10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Alterações conforme atualização do medicamento de referência	VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
12/01/2016	N/A	10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Alterações conforme atualização do medicamento de referência	VP/VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
03/10/2017	2084615/17-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Quando não devo usar este medicamento?; - O que devo saber antes de usar este medicamento?; - Quais os males que esse medicamento pode me causar?	VP	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
							- Contraindicações; - Advertências e Precauções; - Reações Adversas; - Interações Medicamentosas;	VPS	
18/05/2018	0397964/18-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? Dizeres legais	VP	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
							3. Características farmacológicas 4. Contraindicações	VPS	

							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres legais		
18/02/2019	0150493/19-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, Como e Por Quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que esse medicamento pode me causar?	VP	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
							5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	
23/01/2020	0226429/20-3	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
14/12/2020	4421662/20-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III) Dizeres legais 7. Cuidados de	VP VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)

							armazenagem 9. Reações adversas III) Dizeres legais		
22/02/2021	0709368213	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Embalagens contendo: 10, 20, 30, 40, 50 (Embalagem Hospitalar), 60 (Embalagem Fracionável), 90 (Embalagem Fracionável) e 500 (Embalagem Hospitalar)
09/09/2021	3560262/21-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	COMPOSIÇÃO COMPOSIÇÃO 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP VPS	Comprimidos revestidos de 500mg. Embalagem contendo: 10, 20, 30, 40, 50**, 60*, 90* e 500** *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
-	-	10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos revestidos de 500mg. Embalagem contendo: 10, 20, 30, 40, 50**, 60*, 90* e 500** *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

							1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TACROLIL

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS S/A	**CNPJ**	57.507.378/0003-65	**Autorização**	1.00.235-1
Processo	25351.751589/2009-90	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	09/05/2011
Nome Comercial	TACROLIL	**Registro**	102351030	**Vencimento do registro**	05/2026
Princípio Ativo	tacrolimo monoidratado			**Medicamento de referência**	PROTOPIC E PROGRAF
Classe Terapêutica	IMUNOMODULADOR			**ATC**	IMUNOMODULADOR
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	1 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC OPC X 10 ENV AL ATIVA	1023510300094	Cápsula dura	09/05/2011	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	1 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC OPC X 50 ENV AL ATIVA	1023510300108	Cápsula dura	09/05/2011	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

11	1 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC OPC X 100 ENV AL ATIVA	1023510300116	Cápsula dura	09/05/2011	24 meses

Princípio Ativo	tacrolimo monoidratado
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico opaco (Blister de alumínio/ plástico pvdc branco leitoso) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Secundária - SACHE ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC OPC X 50 ENV AL ATIVA	1023510300124	Cápsula dura	09/05/2011	24 meses

TACROLIL®
tacrolimo

EMS S/A

Cápsula

1 mg e 5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
TACROLIL®
tacrolimo

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Cápsula de 1 mg. Embalagem contendo 10, 50* ou 100* unidades.
Cápsula de 5 mg. Embalagem contendo 50* unidades.
Com sachê de sílica em embalagem de alumínio (Flow-Pack).
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de 1 mg contém:
tacrolimo (na forma monoidratada).....1 mg
excipiente* q.s.p.....1 cap
*hipromelose, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno e álcool etílico.

Cada cápsula de 5 mg contém:
tacrolimo (na forma monoidratada).....5 mg
excipiente* q.s.p.....1 cap
*hipromelose, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, cloreto de metileno e álcool etílico.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
TACROLIL® é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de fígado, rins e coração. Recomenda-se que **TACROLIL®** seja utilizado concomitantemente com corticosteroides adrenais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Transplante Hepático
A segurança e a eficácia da imunossupressão baseada em tacrolimo após transplante ortotópico de fígado foram avaliadas em dois estudos prospectivos, multicêntricos, abertos e randomizados. O grupo controle ativo foi tratado com regime de imunossupressão baseado em ciclosporina. Ambos os estudos utilizaram concomitantemente corticosteroides adrenais como parte do regime imunossupressor. Tais estudos foram desenhados com o objetivo de avaliar se os regimes imunossupressores eram equivalentes, tendo como desfecho primário a sobrevida de 12 meses após o transplante do paciente e do enxerto. A terapia de imunossupressão baseada em tacrolimo mostrou-se equivalente ao regime imunossupressor baseado em ciclosporina.

Em um estudo clínico envolvendo 529 pacientes em 12 centros nos Estados Unidos, 263 pacientes foram randomizados antes da cirurgia para o tratamento baseado em tacrolimo, enquanto 266 foram randomizados para o regime imunossupressor baseado em ciclosporina (CBIR). Em 10 dos 12 centros, foi utilizado o mesmo protocolo de CBIR, enquanto 2 centros utilizaram protocolos diferentes. Esse estudo clínico excluiu pacientes com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e câncer. Foi permitida a inclusão de pacientes pediátricos (idade ≤ 12 anos).
Em um segundo estudo clínico, 545 pacientes foram incluídos em 8 centros na Europa, antes da cirurgia, 270 pacientes foram randomizados para o tratamento baseado em tacrolimo, enquanto 275 para CBIR. Neste estudo, cada centro utilizou o próprio protocolo padrão de CBIR no braço de controle ativo. Não foram incluídos pacientes pediátricos, mas permitiu-se a inclusão de indivíduos com disfunção renal, falência hepática fulminante com encefalopatia estágio IV e outros cânceres com metástases, além do hepático primário.

A sobrevida do paciente e do enxerto após 1 ano do transplante no grupo com regime imunossupressor baseado em tacrolimo é equivalente àquela observada nos grupos tratados com CBIR em ambos os estudos. A sobrevida geral

do paciente (grupos submetidos a regime imunossupressor baseado em tacrolimo e CBIR combinados) foi de 88% no estudo norte-americano e de 78% no estudo europeu.

A sobrevida geral do enxerto após 1 ano do transplante (grupos submetidos ao regime imunossupressor baseado em tacrolimo e CBIR combinados) foi de 81% no estudo norte-americano e de 73% no estudo europeu. Nos dois estudos, a mediana de tempo de conversão da via de administração do tacrolimo de intravenosa para oral foi de 2 dias.

Devido à natureza e ao desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante Renal
Foi realizado um estudo clínico de Fase III, prospectivo, randomizado, aberto, multicêntrico, com imunossupressão baseada em tacrolimo após transplante renal. Foram incluídos 412 pacientes receptores de transplante renal em 19 centros de estudo nos Estados Unidos. A terapia iniciou-se assim que a função renal foi estabelecida, como indicado pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL (mediana de 4 dias após o transplante, intervalo de 1 a 14 dias). Pacientes com menos de 6 anos de idade foram excluídos do estudo.

Neste estudo foram incluídos 205 pacientes no grupo que recebeu imunossupressão baseada em tacrolimo, enquanto 207 pacientes foram randomizados para o grupo submetido ao regime de imunossupressão com ciclosporina. Todos os pacientes receberam terapia de indução profilática, composta de uma preparação de anticorpos antilinfócito, corticosteroides e azatioprina.

A sobrevida geral de 1 ano dos pacientes e do enxerto foi de 96,1% e 89,6%, respectivamente, e foi equivalente entre os dois tratamentos do estudo.

Devido à natureza e ao desenho dos estudos, a comparação de desfechos secundários, como incidência de rejeição aguda, rejeição refratária ou uso de OKT-3 para rejeição esteroide-resistente, não pôde ser realizada adequadamente.

Transplante cardíaco
Dois estudos clínicos comparativos, abertos, randomizados avaliaram a eficácia e segurança da imunossupressão baseada no uso de tacrolimo e ciclosporina em transplante cardíaco ortotópico primário. Em um estudo clínico conduzido na Europa, 314 pacientes receberam um regime de indução de anticorpos, corticosteroides e azatioprina em combinação com tacrolimo ou ciclosporina modificada por 18 meses. Em um estudo clínico de 3 braços conduzido nos EUA, 331 pacientes receberam corticosteroides e tacrolimo mais sirolimo, tacrolimo mais micofenolato de mofetila (MMF) ou ciclosporina modificada mais MMF por 1 ano.

No estudo clínico europeu, a sobrevida paciente/enxerto aos 18 meses após o transplante foi semelhante entre os grupos de tratamento, 92% no grupo de tacrolimo e 90% no grupo da ciclosporina. No estudo clínico dos EUA, a sobrevida do paciente e do enxerto aos 12 meses foi semelhante à sobrevida de 93% no grupo de tacrolimo mais MMF e à sobrevida de 86% no grupo de ciclosporina modificada mais MMF. No estudo clínico europeu, as concentrações mínimas de ciclosporina estiveram acima do intervalo-alvo pré-definido (ou seja, 100 a 200 ng/mL) no Dia 122 e acima de 32 a 68% dos pacientes do grupo de tratamento com ciclosporina, ao passo que as concentrações de tacrolimo estiveram dentro do intervalo alvo pré-definido (ou seja, 5 a 15ng/mL) em 74 a 86% dos pacientes do grupo de tratamento com tacrolimo. Os dados deste estudo europeu indicam que a partir da 1ª semana até os 3 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 8 a 20ng/mL, e de 3 meses até 18 meses após o transplante, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 6 a 18ng/mL.
O estudo clínico conduzido nos EUA apresentava um terceiro grupo com um regime de combinação de sirolimo, 2 mg por dia, e a dose total de tacrolimo. Entretanto, este regime foi associado a risco maior de complicações de cicatrização de feridas, insuficiência renal, diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante, e essa combinação não é recomendada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
O tacrolimo prolonga a sobrevida do receptor e dos órgãos transplantados em modelos animais de fígado, rins, coração, medula óssea, intestino delgado e pâncreas, pulmão e traqueia, pele, córnea e membros.

Em animais, demonstrou-se que o tacrolimo causa supressão da imunidade humoral e, em maior grau, reações mediadas por células, como rejeição ao enxerto, hipersensibilidade do tipo tardia, artrite induzida por colágeno, encefalomielite alérgica experimental e doença de enxerto contra hospedeiro.

Mecanismo de ação

No nível molecular, os efeitos do tacrolimo parecem ser mediados através da ligação a uma proteína citosólica (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimo liga-se específica e competitivamente à calcineurina inibindo-a, levando a uma inibição dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células T. Dessa forma, evita-se a transcrição de um conjunto distinto de genes que regulam a produção de linfocinas.

O tacrolimo é um agente imunossupressor altamente potente, que demonstra sua atividade tanto em experimentos in vitro quanto in vivo.

Em particular, o tacrolimo inibe a formação de linfócitos citotóxicos, que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto. O tacrolimo suprime a ativação das células T, a proliferação de células B dependentes de células T auxiliares, bem como a formação de linfocinas (tais como interleucinas-2, -3 e interferon gama) e a expressão do receptor de interleucina-2.

Propriedades Farmacocinéticas

A atividade do tacrolimo é devida, principalmente, ao fármaco-mãe. Os parâmetros farmacocinéticos (Média ± DP) do tacrolimo foram determinados após administração intravenosa (IV) e oral (VO) em voluntários sadios, em pacientes receptores de transplante renal, hepático e cardíaco.

Parâmetros Farmacocinéticos de tacrolimo (média ± DP) em pacientes e indivíduos saudáveis

População	**N**	**Via de administração (dose)**	**Parâmetros (Média ± DP[k])**					
			Cmáx (ng/mL)	**Tmáx (h)**	**AUC (ng•h/mL)**	**t1/2 (h)**	**CI (L/h/kg)**	**V (L/kg)**
Voluntários sadios	8	IV (0,025 mg/kg/4h)	a	a	598[b] ± 125	34,2 ± 7,7	0,040 ± 0,009	1,91 ± 0,31
	16	VO (5 mg)	29,7 ± 7,2	1,6 ± 0,7	243[c] ± 73	34,8 ± 11,4	0,041[d] ± 0,008	1,94[d] ± 0,53
Receptores de transplante renal	26	IV (0,02 mg/kg/12h)	a	a	294[e] ± 262	18,8 ±16,7	0,083 ± 0,050	1,41 ± 0,66
		VO (0,2 mg/kg/dia)	19,2 ± 10,3	3,0	203[e] ± 42	f	f	f
		VO (0,3 mg/kg/dia)	24,2 ± 15,8	1,5	288 ± 93	f	f	f
Receptores de transplante hepático	17	IV (0,05 mg/kg/12h)	a	a	3300[e] ± 2130	11,7 ± 3,9	0,053 ± 0,017	0,85 ± 0,30
		VO (0,3 mg/kg/dia)	68,5 ± 30,0	2,3 ± 1,5	519[e] ± 179	f	f	f
Receptores de transplante cardíaco	11	IV (0,01 mg/kg/dia coo infusão contínua)	a	a	954[g] ± 334	23,6 ± 9.22	0,051 ± 0,015	f
	11	VO (0,075 mg/kg/dia)	14,7 ± 7,79	2,1 [0,5 – 6,0][i]	82,7 [j] ± 63,2	a	f	f
	14	VO (0,15 mg/kg/dia)	24,5 ± 13,7	1,5 [0,4 – 4,0][i]	142 [j] ± 116	a	f	f

a: Não aplicável; b: AUC_{0-120}; c: AUC_{0-72}; d: Corrigido para biodisponibilidade individual; e: AUC_{0-inf}; f: Não aplicável; g: AUC_{0-t}; h: Determinado após a primeira dose; i: Mediana [intervalo]; j: AUC_{0-12}, k: DP = desvio padrão - Não aplicável.

Devido à variabilidade inter-sujeitos na farmacocinética do tacrolimo, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia. Os dados farmacocinéticos indicam que as concentrações no sangue total, e não as concentrações plasmáticas, representam o compartimento de amostragem mais apropriado para descrever a farmacocinética do tacrolimo.

Absorção
No homem, o tacrolimo demonstrou ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal.
Após a administração oral de tacrolimo cápsulas, as concentrações máximas (Cmáx) de tacrolimo no sangue são atingidas em cerca de 1 a 3 horas. Em alguns pacientes, o tacrolimo parece ser absorvido continuamente durante um período prolongado, originando um perfil de absorção relativamente estável. A biodisponibilidade oral média do tacrolimo varia entre 20% e 25%.
Após a administração oral (0,30 mg/kg/dia) em pacientes submetidos a transplante de fígado, as concentrações de estado de equilíbrio do tacrolimo foram atingidas dentro de 3 dias na maioria dos pacientes.
Em voluntários sadios, as cápsulas tacrolimo 0,5 mg, tacrolimo 1 mg e tacrolimo 5 mg mostraram-se bioequivalentes, quando administradas em dose equivalente.
A taxa e o grau de absorção do tacrolimo são maiores em jejum. A presença de alimentos diminui a taxa e o grau de absorção do tacrolimo, sendo o efeito mais pronunciado após uma refeição rica em lipídios. O efeito de uma refeição rica em carboidratos é menos pronunciado.
Em pacientes estáveis submetidos a transplante de fígado, a biodisponibilidade oral do tacrolimo foi reduzida quando administrado após uma refeição com uma quantidade moderada de lipídios (34% de calorias). As diminuições da AUC (27%) e da Cmáx (50%) e o aumento do tmáx (173%) no sangue total foram evidentes.
Em um estudo com pacientes estáveis submetidos a transplante renal e que receberam tacrolimo imediatamente após o café da manhã habitual, o efeito na biodisponibilidade oral foi menos pronunciado. As diminuições da AUC (2 a 12%) e da Cmáx (15 a 38%), e o aumento do tmáx (38 a 80%) no sangue total foram evidentes.
A biodisponibilidade absoluta de tacrolimo foi de 23 ± 9% nos pacientes adultos submetidos a transplante cardíaco (N = 11) e de 18 ± 5% em voluntários saudáveis (N =16). Em 25 pacientes submetidos a transplante cardíaco, em um intervalo de concentração de 2 a 24 ng/mL, o coeficiente de correlação foi de 0,89 após uma dose oral de 0,075 ou 0,15 mg/kg/dia no estado de equilíbrio.
O fluxo biliar não influencia a absorção do tacrolimo.
Existe forte correlação entre a AUC e as concentrações mínimas no sangue total em estado de equilíbrio. O monitoramento das concentrações mínimas no sangue total fornece uma boa estimativa da exposição sistêmica.

Distribuição e eliminação
Nos humanos, a distribuição de tacrolimo após infusão intravenosa pode ser descrita como bifásica.
Na circulação sistêmica, o tacrolimo liga-se fortemente aos eritrócitos, resultando em uma proporção de distribuição das concentrações de sangue total/plasma de aproximadamente 20:1.
No plasma, o tacrolimo é altamente ligado às proteínas plasmáticas (> 98,8%), principalmente à albumina sérica e à α-1-glicoproteína ácida.
O tacrolimo é amplamente distribuído no organismo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio, com base nas concentrações plasmáticas, é de aproximadamente 1.300 L (indivíduos sadios). Os dados correspondentes derivados do sangue total mostraram uma média de 47,6 L.
O tacrolimo é uma substância com baixa depuração. Em indivíduos sadios, a média da depuração corporal total, estimada a partir de concentrações no sangue total, foi de 2,25 L/h. Em pacientes adultos submetidos ao transplante de fígado, rim e coração, foram observados os valores de 4,1 L/h, 6,7 L/h e 3,9 L/h, respectivamente.
Receptores pediátricos de transplante de fígado apresentaram uma depuração corporal total aproximadamente duas vezes maior que aquela apresentada por pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. Fatores como baixos níveis de hematócritos e proteínas, que resultam em um aumento na fração não ligada de tacrolimo, ou aumento do metabolismo induzido por corticosteroides, são considerados os responsáveis pelo aumento das taxas de depuração observado após o transplante.
A meia-vida do tacrolimo é longa e variável. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida média no sangue total é de aproximadamente 43 horas. Em pacientes adultos e pediátricos submetidos a transplante de fígado, a média foi de 11,7 horas e de 12,4 horas, respectivamente, em comparação com 15,6 horas em receptores adultos de transplante renal. O aumento das taxas de depuração contribui para a meia-vida mais curta observada em receptores de transplantes.

Metabolismo e Biotransformação

O tacrolimo é amplamente metabolizado no fígado, principalmente pelo citocromo P450-3A4 (CYP3A4) e o citocromo P450-3A5 (CYP3A5). O tacrolimo também é consideravelmente metabolizado na parede intestinal. Existem vários metabólitos identificados. Apenas um deles demonstrou ter atividade imunossupressora in vitro semelhante à do tacrolimo. Os outros metabólitos têm atividade fraca ou nenhuma atividade imunossupressora. Na circulação sistêmica, apenas um dos metabólitos inativos está presente em baixas concentrações. Portanto, os metabólitos não contribuem para a atividade farmacológica do tacrolimo.

Excreção
Após a administração intravenosa e oral do tacrolimo marcado com ^{14}C, a maior parte da radioatividade foi eliminada nas fezes. Aproximadamente 2% da radioatividade foi eliminada na urina. Menos de 1% de tacrolimo inalterado foi detectado na urina e nas fezes, indicando a metabolização praticamente completa do tacrolimo antes da sua eliminação: a bile foi a principal via de eliminação.

Dados Pré-clínicos de Segurança
Os rins e o pâncreas foram os principais órgãos afetados nos estudos de toxicidade realizados em ratos e babuínos. Em ratos, o tacrolimo causou efeitos tóxicos no sistema nervoso e nos olhos. Efeitos cardiotóxicos reversíveis foram observados em coelhos após a administração intravenosa de tacrolimo.
A administração subcutânea de tacrolimo a ratos machos em doses de 2 ou 3 mg/kg/dia (1,6 a 6,4 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) resultou numa redução relacionada à dose na contagem de espermatozoides.
A administração de tacrolimo por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,8 a 2,2 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, bem como a matrizes durante a gestação e a lactação, foi associada com morte embrionária e efeitos adversos sobre a reprodução feminina, indicados por taxa mais elevada de perda pós-implantação e maior número de crias não paridas ou inviáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,6 a 6,9 vezes a faixa posológica clínica baseada na área de superfície corporal), o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, bem como com toxicidade reprodutiva, inclusive efeitos adversos acentuados sobre ciclos estrais, parto, viabilidade e malformações das crias.
Foi observado um efeito negativo do tacrolimo na fertilidade masculina em ratos, na forma de redução da contagem e da motilidade dos espermatozoides.

Populações especiais
Pacientes Pediátricos
A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em pacientes receptores de transplante hepático, com idades entre 0,7 e 13,2 anos. Após a administração intravenosa de uma dose de 0,037 mg/kg/dia em 12 pacientes pediátricos, a meia-vida terminal média, o volume médio de distribuição e a depuração média foram de 11,5 ± 3,8 horas, 2,6 ± 2,1 L/kg e 0,138 ± 0,071 L/h/kg, respectivamente.
Após administração oral em 9 pacientes, a AUC e a Cmáx médias foram 337 ± 167 ng•h /mL e 43,4 ± 27,9 ng/mL, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi 31 ± 21%.
Após a administração de tacrolimo, as concentrações mínimas no sangue total de 31 pacientes com menos de 12 anos de idade mostraram que pacientes pediátricos necessitam de doses mais elevadas que os adultos para atingir uma concentração mínima semelhante do tacrolimo.
A farmacocinética do tacrolimo também foi estudada em pacientes submetidos a transplante de rim, com idades entre 8,2 ± 2,4 anos.
Após a administração intravenosa de uma dose de 0,06 mg/kg/dia (variação de 0,06 – 0,09) a 12 pacientes pediátricos (8 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), a meia-vida terminal média e a depuração média foram de 10,2 ± 5,0 horas (variação de 3,4 – 25) e de 0,12 ± 0,04 L/h/kg (variação de 0,06 – 0,17), respectivamente. Após a administração oral aos mesmos pacientes, a AUC e Cmáx médias foram de 181 ± 65 ng•h/mL (variação de 81 – 300) e 30 ± 11 ng/mL (variação de 14 – 49), respectivamente. A biodisponibilidade absoluta foi de 19 ± 14% (variação de 5,2 – 56).

Pacientes com Insuficiência Hepática e Renal
As médias dos parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo, após administração única em pacientes com insuficiência hepática e renal, são apresentadas na tabela abaixo.

Farmacocinética em Pacientes com Insuficiência Renal e Hepática

População (n° de pacientes)	Dose	AUC0-t (ng•h/mL)	t1/2 (h)	V (L/kg)	CI (L/h/kg)
Insuficiência	0,02 mg/kg/4h	393 ± 123	26,3 ± 9,2	1,07 ± 0,20	0,038 ± 0,014

renal (n=12)	IV	(t=60 h)			
Insuficiência hepática moderada (n=6)	0,02 mg/kg/4h IV	367 ± 107 (t=72 h)	60,6 ± 43,8 Intervalo: 27,8-141	3,1 ± 1,6	0,042 ± 0,02
	7,7 mg VO	488 ± 320 (t=72 h)	66,1 ± 44,8 Intervalo: 29,5-138	3,7 ± 4,7*	0,034 ± 0,019[a]
Insuficiência hepática grave (n=6, IV)	0,02 mg/kg/4h IV (n=2)	762 ± 204 (t=120 h)	198 ± 158 Intervalo: 81-436	3,9 ± 1,0	0,017 ± 0,013
	0,01 mg/kg/8h IV (n=4)	289 ± 117 (t=144 h)			
(n=5, VO)[b]	8 mg VO (n=1)	658 (t=120 h)	119 ± 35 Intervalo: 85-178	3,1 ± 3,4[a]	0,016 ± 0,011[a]
	5 mg VO (n=4)	533 ± 156 (t=144 h)			
	4 mg VO (n=1)				

a: corrigida para biodisponibilidade;
b: 1 paciente não recebeu a dose por via oral;
IV: intravenosa VO: via oral.

Pacientes com Insuficiência Renal
A farmacocinética do tacrolimo após a administração de dose única intravenosa foi determinada em 12 pacientes (7 não estavam em diálise e 5 estavam em diálise, creatinina sérica de 3,9 ± 1,6 e 12,0 ± 2,4 mg/dL, respectivamente) anteriormente ao transplante renal. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram semelhantes em ambos os grupos.
A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção renal foi semelhante à de voluntários normais.

Pacientes com Insuficiência Hepática
A farmacocinética do tacrolimo foi determinada em 6 pacientes com disfunção hepática leve (média do escore de Pugh: 6,2) após administrações de dose única via oral e intravenosa. A depuração média de tacrolimo em pacientes com disfunção hepática leve não foi substancialmente diferente da depuração de voluntários normais.
A farmacocinética do tacrolimo foi estudada em 6 pacientes com disfunção hepática grave (média do escore de Pugh: > 10). A depuração média foi substancialmente menor nos pacientes com disfunção hepática grave, independentemente da via de administração.

Raça
A farmacocinética do tacrolimo foi estudada após uma única administração intravenosa e oral de tacrolimo aos seguintes voluntários sadios: 10 afro-americanos, 12 latino-americanos e 12 caucasianos. Não houve diferenças farmacocinéticas significativas entre os três grupos étnicos após uma infusão IV de 0,015 mg / kg por 4 horas. Entretanto, após uma única administração oral de 5 mg, a Cmáx média (± DP) de tacrolimo em afro-americanos (23,6 ± 12,1 ng / mL) foi significativamente menor que em caucasianos (40,2 ± 12,6 ng / mL) e em latino-americanos (36,2 ± 15,8 ng / mL) ($p < 0,01$).
A AUC0-inf média tendeu a ser menor em afro-americanos (203 ± 115 ng•h / mL) que em caucasianos (344 ± 186 ng • h / mL) e latino-americanos (274 ± 150 ng•h / mL).
A média da biodisponibilidade oral absoluta (F) (± DP) em afro-americanos (12 ± 4,5%) e latino-americanos (14 ± 7,4%) foi significativamente menor que em caucasianos (19 ± 5,8%, $p = 0,011$).
Não houve diferença significativa na média do T1/2 terminal entre os três grupos étnicos (variação de aproximadamente 25 a 30 horas).

A comparação retrospectiva dos pacientes afro-americanos e caucasianos submetidos ao transplante de rim indicou que os pacientes afro-americanos necessitavam de doses mais elevadas de tacrolimo para atingirem concentrações mínimas semelhantes.

Sexo
Não foi conduzido estudo formal para avaliar o efeito do sexo na farmacocinética do tacrolimo. No entanto, não se observa diferença na dosagem por sexo nos estudos clínicos envolvendo transplante renal. Uma comparação retrospectiva da farmacocinética em voluntários sadios e em pacientes receptores de transplante renal e pacientes receptores de transplante hepático e cardíaco indica que não há diferenças relacionadas ao sexo.

4. CONTRAINDICAÇÕES
TACROLIL® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. O tacrolimo é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a outros macrolídeos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerenciamento da imunossupressão
Somente médicos com experiência em terapia imunossupressora e tratamento de pacientes transplantados devem prescrever tacrolimo. Os pacientes que usam o medicamento devem ser monitorados em instituições com recursos médicos e laboratoriais adequados. O médico responsável pela terapia de manutenção deve ter todas as informações necessárias para monitorar o paciente.

Monitoramento de Rotina
Durante o período inicial após o transplante, os seguintes parâmetros devem ser monitorados de forma rotineira:
• pressão arterial para investigar possível hipertensão;
• eletrocardiograma (ECG);
• estado neurológico e visual;
• níveis de glicemia em jejum para investigar possível hiperglicemia ou diabetes mellitus;
• níveis de eletrólitos no sangue (particularmente potássio sérico para investigar possível hiperpotassemia);
• testes de função hepática e renal;
• parâmetros hematológicos;
• valores de coagulação e proteínas plasmáticas.
Se forem observadas alterações clinicamente relevantes, deve-se considerar o ajuste do esquema imunossupressor.
Os níveis de tacrolimo no sangue podem variar significativamente durante episódios de diarreia. Por essa razão, recomenda-se monitoramento extra da concentração de tacrolimo durante esses episódios.

Erros de Medicação
Foram observados erros de medicação, inclusive a substituição inadvertida, não intencional ou não supervisionada de formulações de tacrolimo com liberação imediata ou prolongada. Isso resultou em reações adversas graves, inclusive rejeição de enxerto, ou outras reações adversas que poderiam ocorrer como consequência de exposição insuficiente ou excessiva ao tacrolimo. Os pacientes devem ser mantidos sob uma única formulação de tacrolimo com a posologia diária correspondente. Alterações na formulação ou na posologia só devem ser feitas sob a supervisão atenta de um médico especialista em transplante.

Hipertrofia do Miocárdio
Hipertrofia ventricular ou hipertrofia do septo, relatadas como cardiomiopatias, têm sido observadas em raras ocasiões com o uso de tacrolimo. A maioria dos casos foi reversível, ocorrendo principalmente em crianças com concentrações sanguíneas mínimas de tacrolimo muito superiores aos níveis máximos recomendados.
Outros fatores observados que aumentam o risco dessas situações clínicas incluíram doença cardíaca pré-existente, uso de corticosteroides, hipertensão, disfunção renal ou hepática, infecções, sobrecarga de fluidos e edema. Consequentemente, os pacientes de alto risco, principalmente crianças, que estão recebendo imunossupressão substancial devem ser monitorados com exames, como ecocardiograma ou eletrocardiograma (ECG) pré e pós-transplante (por exemplo, inicialmente aos três meses e, depois, aos 9-12 meses).
Caso se desenvolvam anormalidades, deve-se considerar a redução da dose de tacrolimo ou a alteração do tratamento para outro agente imunossupressor.

Hipertensão
Hipertensão arterial é um efeito adverso comum inerente à terapia com tacrolimo e pode necessitar de tratamento anti-hipertensivo. O controle da pressão sanguínea pode ser obtido com o uso de qualquer agente anti-hipertensivo comum, embora se deva ter cautela ao usar determinados agentes anti-hipertensivos associados à hiperpotassemia

(por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina).
Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar as concentrações sanguíneas de tacrolimo e, portanto, requerem redução da dose de tacrolimo.

Prolongamento do intervalo QT
O tacrolimo pode prolongar o intervalo QT/QTc e pode causar Torsades de pointes. Evite o uso de tacrolimo em pacientes com síndrome do QT longo congênito.
Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias, aqueles que fazem uso de determinados medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT e aqueles com distúrbios eletrolíticos, como hipopotassemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia, deve-se considerar a realização de eletrocardiograma e monitoramento de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) periodicamente durante o tratamento.

Infecções Graves
Pacientes que estão recebendo imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de desenvolver infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, inclusive reativação de infecção (p.ex. reativação de hepatite B) e infecções oportunistas (vide abaixo).
Essas infecções podem levar a resultados graves e/ou fatais.
Devido ao perigo de supressão excessiva do sistema imunológico, o que pode aumentar a suscetibilidade à infecção, a combinação de terapia imunossupressora deve ser utilizada com cautela.

Infecções por poliomavírus
Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de apresentar infecções oportunistas, inclusive infecções por poliomavírus. Em pacientes transplantados, as infecções por poliomavírus podem ter desfechos graves e, às vezes, fatais. Esses desfechos incluem nefropatia associada ao poliomavírus (NAPV), principalmente devido à infecção pelo vírus BK, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC, que foram observadas em pacientes que receberam tacrolimo.
A NAPV está associada a desfechos graves, inclusive a deterioração da função renal e a perda do enxerto renal. O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar aqueles com risco de NAPV.
Foram relatados casos de LMP em pacientes tratados com tacrolimo. A LMP, que às vezes é fatal, comumente apresenta-se com hemiparesia, apatia, confusão, deficiências cognitivas e ataxia. Os fatores de risco para LMP incluem o tratamento com terapias imunossupressoras e comprometimento da função imunológica. Para pacientes imunodeprimidos, os médicos devem considerar a investigação de LMP no diagnóstico diferencial dos que relatarem sintomas neurológicos, e a consulta a um neurologista deve ser clinicamente indicada.
Devem ser consideradas reduções na imunossupressão para pacientes que desenvolverem evidências de NAPV ou LMP. Os médicos também devem considerar o risco que a redução da imunossupressão pode representar para o funcionamento do enxerto.

Infecções por Citomegalovírus (CMV)
Pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de desenvolver viremia por CMV e doença por CMV.
O risco da doença por CMV é maior entre pacientes transplantados que eram soronegativos para CMV no momento do transplante e que receberam um enxerto de um doador soropositivo para CMV. Existem abordagens terapêuticas para limitar a doença por CMV e elas devem ser rotineiramente consideradas.
O monitoramento do paciente pode ajudar a detectar pacientes com risco de doença por CMV. Deve-se considerar a redução da quantidade de imunossupressão nos pacientes que desenvolvem viremia por CMV e/ou doença por CMV.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.
Em caso de suspeita de dengue, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Diabetes mellitus pós-transplante
O tacrolimo mostrou ser a causa do aparecimento de diabetes mellitus em estudos clínicos realizados com transplantes de fígado, rim e coração. O surgimento de diabetes mellitus pós-transplante pode ser reversível em alguns pacientes. Pacientes hispânicos e afro-americanos submetidos ao transplante de rim apresentam maior risco.

As concentrações de glicose no sangue devem ser monitoradas com frequência em pacientes tratados com tacrolimo.

Transplante renal
Vinte por cento dos pacientes receptores de transplante renal tratados com tacrolimo relataram diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante (DMPT) (consulte as tabelas abaixo). O tempo médio para o início da diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante foi de 68 dias. A dependência de insulina foi revertida em 15% dos pacientes em um ano, e em 50% dos pacientes, em dois anos após o transplante. Pacientes afro-americanos e hispânicos transplantados apresentaram um risco mais elevado para desenvolver DMPT.

Incidência de diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante e uso de insulina em pacientes 2 anos após transplante renal em estudo Fase III usando azatioprina (AZA)

Estado de DMPT [a]	tacrolimo/AZA	Ciclosporina
Pacientes sem histórico de diabetes mellitus pré-transplante	151	151
Novos casos de DMPT[a], 1º Ano	30/151 (20%)	6/151 (4%)
Continua insulinodependente após um ano, sem histórico anterior de diabetes.	25/151 (17%)	5/151 (3%)
Novos casos de DMPT[a] após 1º Ano	1	0
Pacientes com DMPT[a] após 2 anos	16/151 (11%)	5/151 (3%)

[a] uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo inferior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente.

Desenvolvimento de diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante por raça ou etnia e por grupo de tratamento durante o primeiro ano após o transplante renal em um estudo clínico Fase III.

Raça	tacrolimo	
	Nº de pacientes em risco	Pacientes que desenvolveram DMPT[a]
Afro-Americanos	15/41 (37%)	3 (8%)
Hispânicos	5/17 (29%)	1 (6%)
Caucasianos	10/82 (12%)	1 (1%)
Outros	0/11 (0%)	1 (10%)
Total	30/151 (20%)	6 (4%)

[a] uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente.

Transplante hepático
A DMPT foi relatada em 18% e 11% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com tacrolimo, e foi considerada reversível em 45% e 31% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, que pode precisar de tratamento, foi associada ao uso do tacrolimo em 47% e 33% dos pacientes receptores de transplante hepático nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente.

Incidência de diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante hepático

Estado da DMPT[a]	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	tacrolimo	ciclosporina	tacrolimo	ciclosporina
Pacientes com risco[b]	239	236	239	249
Novos casos de DMPT[a]	42 (18%)	30 (13%)	26 (11%)	12 (5%)
Pacientes que continuam usando insulina após 1 ano	23 (10%)	19 (8%)	18 (8%)	6 (2%)

[a] uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, com intervalo superior a 5 dias, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente pós-transplante.
[b] Pacientes sem histórico de diabetes mellitus insulinodependente pós-tratamento.

Transplante cardíaco

A DMPT foi relatada em 13% e 22% dos pacientes receptores de transplante cardíaco tratados com tacrolimo e recebendo micofenolato de mofetila (MMF) ou azatioprina (AZA), e foi considerada reversível em 30% e 17% destes pacientes no primeiro ano após o transplante, nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente. A hiperglicemia, definida como dois níveis de glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL foi relatada com o uso de tacrolimo mais MMF ou AZA em 32% e 35% dos pacientes receptores de transplante cardíaco nos estudos realizados nos EUA e na Europa, respectivamente e podem necessitar de tratamento.

Incidência de diabetes mellitus pós-transplante e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante cardíaco

Estado da DMPT[a]	Estudo Americano		Estudo Europeu	
	tacrolimo/MMF	ciclosporina/MMF	tacrolimo/AZA	ciclosporina/AZA
Pacientes com risco[b]	75	83	132	138
Novos casos de DMPT[a]	10 (13%)	6 (7%)	29 (22%)	5 (4%)
Pacientes que continuam com uso de insulina após 1 ano[c]	7 (9%)	1 (1%)	24 (18%)	4 (3%)

a: uso de insulina por 30 dias consecutivos ou mais, sem histórico anterior de diabetes mellitus insulinodependente ou diabetes mellitus não insulinodependente pós-transplante.
b: pacientes sem histórico de diabetes mellitus não insulinodependente pós-transplante.
c: 7 – 12 meses para o estudo clínico dos EUA.

Nefrotoxicidade
O tacrolimo pode causar nefrotoxicidade particularmente quando usado em doses elevadas.
Foi relatada nefrotoxicidade em aproximadamente 52% dos pacientes receptores de transplante renal e em 40% e 36% dos pacientes receptores de transplante hepático que receberam tacrolimo em estudos randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente e em 59% dos pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo randomizado na Europa.

O uso de tacrolimo pode resultar em comprometimento tanto da função renal aguda, quanto crônica, em pacientes transplantados devido ao seu efeito vasoconstritor na vasculatura renal, tubulopatia tóxica e efeitos túbulo-intersticiais. O comprometimento renal agudo pode acarretar aumento dos níveis de creatinina sérica, hiperpotassemia, secreção reduzida de ureia e hiperuricemia e é comumente reversível. O comprometimento renal crônico é caracterizado por disfunção renal crônica, aumento da ureia no sangue e proteinúria.
Pacientes com função renal comprometida devem ser monitorados atentamente para o ajuste da dose de tacrolimo e pode ser necessária a redução transitória ou descontinuação.
O comprometimento renal agudo sem intervenção ativa pode progredir para um comprometimento renal crônico.
O uso concomitante de tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos conhecidos poderia resultar na potencialização da nefrotoxicidade. Quando o uso concomitante de tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos conhecidos é exigido, a função renal e as concentrações sanguíneas do tacrolimo devem ser monitoradas frequentemente e ajustes de dose do tacrolimo e/ou de medicações concomitantes devem ser considerados mediante ao início, durante todo o tratamento concomitante e na descontinuação desses medicamentos.

Para os pacientes com elevações persistentes de creatinina sérica que não respondem aos ajustes de dose, deve-se considerar a mudança para outra terapia imunossupressora.

Neurotoxicidade
O tacrolimo pode causar diferentes neurotoxicidades, particularmente quando usado em doses elevadas. As neurotoxicidades mais graves são síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR), delírio e coma.
Pacientes tratados com tacrolimo relataram o desenvolvimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). Caso os pacientes que estejam tomando tacrolimo apresentem sintomas indicativos de SEPR, tais como dor de cabeça, alteração do estado mental, convulsões e distúrbios visuais, deve ser realizado um exame radiológico (por exemplo, Ressonância Magnética). Caso seja diagnosticada SEPR, aconselha-se o controle adequado da pressão arterial e a suspensão imediata do tacrolimo sistêmico. A maioria dos pacientes recupera-se completamente após serem tomadas medidas adequadas.

Coma e delírio, na ausência de SEPR, também foram associados às altas concentrações plasmáticas de tacrolimo. Ocorreram casos de convulsões em pacientes adultos e pediátricos que receberam tacrolimo.
Neurotoxicidades menos graves, como tremores, parestesias, dor de cabeça e outras alterações na função motora, função sensorial e estado mental, estão associadas às altas concentrações de tacrolimo no sangue e podem responder ao ajuste da dose.

Hiperpotassemia
Foi relatada a ocorrência de hiperpotassemia leve a grave em 31% dos pacientes receptores de transplante renal e em 45% e 13% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com tacrolimo em estudos randomizados nos EUA e na Europa, respectivamente, e pode requerer tratamento.
Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados. O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou a alta ingestão de potássio deve ser evitado.

Distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias malignas
Como resultado da imunossupressão, pode ocorrer aumento da suscetibilidade a infecções e o possível desenvolvimento de linfoma.
Assim como com outros agentes imunossupressores potentes, houve relatos de pacientes tratados com tacrolimo que desenvolveram distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV).
Uma combinação de imunossupressores, como anticorpos antilinfocíticos administrados concomitantemente, aumenta o risco de distúrbios linfoproliferativos associados ao EBV. Foi observado que crianças muito jovens (< 2 anos), negativas para EBV, têm risco elevado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos. Por isso, nesse grupo de pacientes, a sorologia para EBV deve ser verificada antes de iniciar o tratamento com tacrolimo. Durante o tratamento, recomenda-se monitoramento atento da sorologia de EBV.
Os pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores, inclusive tacrolimo, têm maior risco de desenvolver linfomas e outros tumores malignos, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado mais à intensidade e à duração do efeito imunossupressor do que ao uso de qualquer agente específico. Como de costume, para os pacientes com maior risco de câncer de pele, a exposição à luz solar e à luz UV deve ser condicionada à utilização de roupa protetora e ao uso de filtro solar com alto fator de proteção.
Assim como com outras substâncias imunossupressoras potentes, o risco de câncer secundário é desconhecido.

Imunizações
Agentes imunossupressores podem afetar a resposta à imunização, e as vacinas podem tornar-se menos eficazes durante o tratamento com tacrolimo. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada.

Aplasia pura da série vermelha
Foram relatados casos de aplasia pura da série vermelha (APSV) em pacientes tratados com tacrolimo. Todos os pacientes relataram fatores de risco para APSV, como infecção por parvovírus B19, doença de base ou medicamentos concomitantes associados à APSV.
Se for diagnosticada APSV, deve-se considerar a interrupção do tratamento com tacrolimo.

Perfuração gastrointestinal
Há relatos de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com tacrolimo, embora todos os casos tenham sido considerados como uma complicação da cirurgia de transplante ou acompanhados por infecção, divertículo ou neoplasia maligna. Como a perfuração gastrointestinal é considerada um evento clinicamente importante, que pode resultar em um quadro grave ou com risco à vida, tratamentos adequados, inclusive cirurgia, devem ser considerados imediatamente após a ocorrência de um sintoma suspeito.

Microangiopatia trombótica (MAT) (incluindo síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT))
Microangiopatias trombóticas podem ter uma etiologia multifatorial. Fatores de risco para MAT que podem ocorrer em pacientes transplantados incluem, por exemplo, infecções graves, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), incompatibilidade do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), o uso de inibidores de calcineurina e inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Esses fatores de risco isolados ou como um efeito de combinação contribuem com o risco de MAT. O uso concomitante de tacrolimo e inibidores de mTOR pode contribuir com o risco de MAT.

Uso com inibidores e indutores do CYP3A4
Quando substâncias com potencial de interação, particularmente, fortes inibidores do CYP3A4 (por exemplo: telaprevir, boceprevir, ritonavir, cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina ou claritromicina) ou indutores do CYP3A4 (por exemplo: rifampicina, rifabutina), são combinadas com tacrolimo, as concentrações

sanguíneas de tacrolimo devem ser monitoradas para ver se há necessidade de ajuste da dose, de modo a manter uma exposição semelhante de tacrolimo. O monitoramento contínuo imediato e frequente dos níveis de tacrolimo no sangue dentro dos primeiros dias da coadministração, bem como do monitoramento da função renal, com relação ao prolongamento de QT com ECG e com relação a outros efeitos colaterais é fortemente recomendado, quando coadministrado com inibidores do CYP3A4 (vide "Interações Medicamentosas").
Ao coadministrar tacrolimo com outros substratos e/ou inibidores de CYP3A4 que também tenham o potencial de prolongar o intervalo QT, recomenda-se uma redução da dose de tacrolimo, monitoramento atento das concentrações de tacrolimo no sangue total e monitoramento do prolongamento do intervalo QT.
Foi relatado que o uso de tacrolimo com amiodarona resulta em concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total, com ou sem prolongamento concomitante do intervalo QT.

Erva de são-joão e outras preparações a base de plantas
Preparações contendo erva de são-joão (*Hypericum perforatum*) devem ser evitadas durante o uso de tacrolimo, devido ao risco de interações que levam à diminuição da concentração sanguínea de tacrolimo e à redução do efeito clínico dessa substância (vide "Interações Medicamentosas").

Excipientes
TACROLIL® cápsulas contém lactose.
Como tacrolimo contém lactose, deve-se ter cuidado especial em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

Cápsula de TACROLIL® de 1 mg:
Aviso: Este produto contém 167,598 mg ou 184,000 (q.s.p.) de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Cápsula de TACROLIL® de 5 mg:
Aviso: Este produto contém 163,510 ou 184,000 mg (q.s.p.) de lactose monoidratada por cápsula; portanto, deve ser usado com cautela por pessoas com diabetes.

Uso em pacientes que recebem ciclosporina
TACROLIL® não deve ser usado simultaneamente à ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada em caso de concentrações sanguíneas elevadas de ciclosporina (vide "Interações Medicamentosas").

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
O tacrolimo pode causar distúrbios visuais e neurológicos. Não há estudos sobre os efeitos do tacrolimo na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Populações especiais
Pacientes com comprometimento renal e hepático
A farmacocinética de tacrolimo em pacientes com insuficiência renal foi semelhante à farmacocinética em voluntários saudáveis com função renal normal. No entanto, considere o uso de uma dose de tacrolimo no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante hepático ou cardíaco e que possuam insuficiência renal pré-existente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo-alvo podem ser necessárias.
A utilização de tacrolimo por pacientes receptores de transplante hepático que sofrem de insuficiência hepática pós-transplante pode ser associada ao aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência renal relacionada às concentrações elevadas de tacrolimo no sangue total. Esses pacientes devem ser monitorados até o final do tratamento e ajustes na dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que devem ser usadas doses menores para esses pacientes.

Pacientes Pediátricos
A experiência com tacrolimo em pacientes pediátricos receptores de transplante renal é limitada.
Foram observados transplantes hepáticos bem-sucedidos com o uso do tacrolimo em pacientes pediátricos (idade até 16 anos).
Dois estudos randomizados, com tratamento ativo e uso de tacrolimo em transplante primário de fígado incluíram 56 pacientes pediátricos. Trinta e um pacientes foram randomizados para receber terapia baseada em tacrolimo e 25 para receber terapia baseada em ciclosporina. Além disso, um mínimo de 122 pacientes foi incluído em um estudo não controlado para investigar o uso do tacrolimo em transplante hepático com doador vivo. Pacientes pediátricos, geralmente, requerem doses maiores de tacrolimo para manter concentrações sanguíneas mínimas semelhantes às de adultos.

Pacientes idosos
Os estudos clínicos do tacrolimo não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem ao tratamento de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas obtidas entre pacientes idosos e pacientes jovens. De forma geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser feita com cautela, geralmente começando na extremidade baixa da escala de dose, tendo em vista a maior frequência de redução na função hepática, renal ou cardíaca, de doença concomitante ou de uso de outros medicamentos.

Gravidez (Categoria C)
Uso durante a gravidez: Estudos com animais e seres humanos mostraram risco para mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação da relação risco-benefício para a paciente.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, foram observados efeitos adversos nos fetos, principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as fêmeas. O tacrolimo, administrado em doses orais de 0,32 e 1,0 mg/kg durante a organogênese em coelhos, foi associado à toxicidade materna, assim como um aumento na incidência de abortos; essas doses são equivalentes a 0,5 a 1,0 vez e 1,6 a 3,3 vezes a faixa de dose clínica recomendada (0,1 a 0,2 mg/kg) baseada na adequação para a área da superfície corporal. Além disso, somente em doses elevadas, foi observado um aumento na incidência de malformações e de variações de desenvolvimento. O tacrolimo, administrado por via oral em doses de 3,2 mg/kg durante a organogênese em ratos, foi associado à toxicidade materna e causou aumento na reabsorção tardia, decréscimo no número de nascimentos vivos e diminuição no peso e na viabilidade dos filhotes. O tacrolimo foi associado com a redução no peso dos filhotes, quando administrado por via oral na dose de 1,0 e 3,2 mg/kg (equivalente a 0,7 a 1,4 e 2,3 a 4,6 vezes a faixa de dose clínica recomendada baseada na adequação para a área da superfície corporal) em ratas prenhas após a organogênese e durante a lactação.

Os dados dos estudos realizados com seres humanos mostram que o tacrolimo atravessa a placenta, e os bebês expostos ao tacrolimo no útero podem correr risco de prematuridade, anomalias/defeitos congênitos, baixo peso ao nascimento e sofrimento fetal. Dados limitados de pacientes transplantados não mostram evidência de um risco elevado de efeitos adversos no decorrer e no resultado da gravidez em tratamento com tacrolimo em comparação com outros agentes imunossupressores. O uso de tacrolimo durante a gravidez foi associado ao parto pré-termo, hiperpotassemia neonatal e disfunção renal. Devido à necessidade de tratamento, o tacrolimo pode ser considerado para gestantes quando não houver uma alternativa mais segura e quando o benefício percebido para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

O tacrolimo pode aumentar a hiperglicemia em gestantes diabéticas (inclusive diabetes gestacional).
Monitore regularmente a glicemia materna.
O tacrolimo pode exacerbar a hipertensão em gestantes e aumentar o risco de pré-eclâmpsia. Monitore e controle a pressão arterial.
Mulheres e homens com potencial reprodutivo devem considerar o uso de um método contraceptivo eficaz antes de iniciar o tratamento com tacrolimo.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
De acordo com relatos, o tacrolimo é excretado no leite materno. Os efeitos do tacrolimo no lactente ou na produção de leite não foram avaliados. Uma vez que efeitos nocivos para o recém-nascido não podem ser descartados, as mulheres não devem amamentar quando estiverem sendo tratadas com tacrolimo.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária a monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à fertilidade
Carcinogenicidade e mutagenicidade
O aumento da incidência de neoplasias malignas é uma complicação reconhecida da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasia são linfomas não Hodgkin e carcinomas cutâneos. Como acontece com outras terapias imunossupressoras, o risco de neoplasias malignas em indivíduos tratados com tacrolimo pode ser maior que na população sadia normal.
Foram observadas doenças linfoproliferativas associadas com a infecção pelo vírus Epstein-Barr. Foi relatado que a redução ou descontinuação da imunossupressão pode levar à regressão das lesões.

Não foram observadas evidências de genotoxicidade em estudos de mutagenicidade in vitro em bactérias (*Salmonella e E.coli*) ou mamíferos (células derivadas do pulmão de hamster chinês), no estudo de mutagenicidade in vitro CHO/GHPRT ou estudos de clastogenicidade in vivo realizados em camundongos; o tacrolimo não causou síntese não programada de DNA em hepatócitos de roedores.
Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos machos e fêmeas. No estudo de 80 semanas em camundongos e no estudo de 104 semanas em ratos, não foi encontrada nenhuma relação entre a incidência de tumor e a dose de tacrolimo. As doses mais altas usadas nos estudos em ratos e camundongos foram 0,8-2,5 vezes (camundongos) e 3,5-7,1 vezes (ratos) a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1-0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal.

Danos à fertilidade
Nos estudos em ratos machos e fêmeas não foi demonstrado comprometimento da fertilidade. O tacrolimo, administrado por via oral na dose de 1,0 mg/kg (0,7 - 1,4 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada de 0,1 - 0,2 mg/kg/dia quando corrigida para a área de superfície corporal) em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, assim como para as fêmeas durante a gestação e a lactação, foi associado com letalidade embrionária e efeitos adversos na reprodução das fêmeas. Os efeitos sobre a função reprodutora das fêmeas (parto) e efeitos letais para o embrião foram indicados por uma taxa maior de perda pós-implantação e número aumentado de filhotes não nascidos e não viáveis. Quando administrado na dose de 3,2 mg/kg (2,3 - 4,6 vezes a faixa de dose clinicamente recomendada baseada na área de superfície corporal) o tacrolimo foi associado com toxicidade materna e paterna, assim como toxicidade reprodutiva, incluindo efeitos adversos acentuados sobre o ciclo estral, parto, viabilidade e malformação de filhotes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de tacrolimo com medicamentos cujo efeito nefrotóxico ou neurotóxico é conhecido pode aumentar o nível de toxicidade. Como o tratamento com tacrolimo pode ser associado com hiperpotassemia ou pode aumentar a hiperpotassemia pré-existente, deve-se evitar o consumo elevado de potássio ou diuréticos poupadores de potássio.
Devido ao potencial para insuficiência renal aditiva ou sinérgica, é preciso cautela ao administrar tacrolimo com medicamentos que possam estar relacionados com disfunção renal. Esses medicamentos incluem, entre outros, aminoglicosídeos, ganciclovir, anfotericina B ou ibuprofeno, cisplatina, inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (por. ex.: tenofovir) e inibidores de protease (por ex.: ritonavir e indinavir).
Experimentos clínicos iniciais com a coadministração de tacrolimo e ciclosporina resultaram em nefrotoxicidade aditiva/sinérgica. Os pacientes que trocarem o tratamento com ciclosporina por tacrolimo só devem receber a primeira dose de tacrolimo 24 horas após a última dose de ciclosporina. A administração de tacrolimo deve ser adiada na presença de níveis elevados de ciclosporina.

Medicamentos que podem alterar as concentrações de tacrolimo
A terapia sistêmica com tacrolimo exige monitoramento atento quando coadministrada com medicamentos que têm uma interação potencial e, quando necessário, deve-se interromper ou ajustar a dose de tacrolimo.
Como o tacrolimo é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático CYP3A, substâncias que inibem estas enzimas podem reduzir o metabolismo ou aumentar a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em aumento nas concentrações plasmáticas ou no sangue total. Os fármacos que induzem estes sistemas enzimáticos podem aumentar o metabolismo ou diminuir a biodisponibilidade de tacrolimo, resultando em redução das concentrações plasmáticas ou no sangue total. O monitoramento das concentrações sanguíneas e os ajustes de dose são essenciais quando esses medicamentos são usados concomitantemente:

Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue

Bloqueadores de canal de cálcio	Antibióticos macrolídeos	Agentes antifúngicos	Agentes gastrointestinais pró-cinéticos	Inibidores de Protease	Outros fármacos
diltiazem nicardipino nifedipino verapamil	claritromicina eritromicina troleandomicina josamicina	clotrimazol fluconazol itraconazol cetoconazol voriconazol posaconazol	cisaprida metoclopramida	inibidores de protease HIV (por ex. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) inibidores de protease do HCV (por ex.	amiodarona bromocriptina cloranfenicol cimetidina ciclosporina danazol etinilestradiol metilprednisolo

				telaprevir, boceprevir)	na lansoprazol omeprazol nefazodona hidróxido de magnésio e alumínio letermovir antiviral usado para tratar CMV extrato de *Schisandra sphenanthera*

O tacrolimo também demonstrou efeito inibidor amplo e forte sobre o metabolismo dependente de CYP3A4. Assim, o uso concomitante de tacrolimo com fármacos conhecidamente metabolizados por vias dependentes de CYP3A4 pode afetar o metabolismo desses fármacos. Tacrolimo se liga de forma extensa a proteínas plasmáticas. Possíveis interações com outros fármacos conhecidos por sua alta afinidade com proteínas plasmáticas devem ser consideradas.

Suco de toranja (grapefruit)
O suco de toranja inibe as enzimas CYP3A, resultando no aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo.
Portanto, os pacientes devem evitar comer toranja ou beber o suco de toranja com tacrolimo.

Supressores / neutralizadores do suco gástrico
O lansoprazol e omeprazol (CYP2C19, substrato de CYP3A4) têm o potencial de inibir o metabolismo do tacrolimo mediado por CYP3A4 e, portanto, aumentar consideravelmente as concentrações de tacrolimo no sangue total, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores deficientes ou intermediários de CYP2C19, em comparação com pacientes que metabolizam CYP2C19 de forma eficiente.
A cimetidina também pode inibir o metabolismo do CYP3A4 de tacrolimo e, assim, aumentar substancialmente as concentrações de tacrolimo no sangue total.
A coadministração de tacrolimo com antiácidos à base de magnésio e hidróxido de alumínio aumenta as concentrações sanguíneas de tacrolimo. Monitoramento das concentrações sanguíneas e ajustes adequados da dose de tacrolimo são recomendados quando estas drogas são usadas concomitantemente. Em um estudo cruzado de dose única em pacientes sadios com coadministração oral de tacrolimo e hidróxido de alumínio e magnésio resultou em um aumento de 21% na AUC média do tacrolimo e em uma redução de 10% na Cmáx média de tacrolimo com relação a sua administração oral isolada.

Inibidores da protease
Pode haver necessidade de reduções significativas na dose de tacrolimo e no prolongamento do intervalo de administração a fim de manter a exposição ao tacrolimo semelhante quando coadministrado com fortes inibidores de CYP3A4, especialmente telaprevir.
A maioria dos inibidores de protease inibe as enzimas de CYP3A e pode aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue total. Recomenda-se evitar o uso concomitante de tacrolimo com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos. As concentrações de tacrolimo no sangue total são acentuadamente elevadas quando há coadministração de telaprevir ou boceprevir. Recomenda-se o monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue total e das reações adversas associadas ao tacrolimo, além de ajustes adequados no esquema de dose de tacrolimo quando o tacrolimo e inibidores de protease (por exemplo, ritonavir, telaprevir, boceprevir) são usados concomitantemente.
telaprevir: em um estudo de dose única com 9 voluntários saudáveis, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com telaprevir (750 mg três vezes por dia por 13 dias) elevou a Cmáx de tacrolimo normalizado por dose em 9,3 vezes e a AUC em 70 vezes em comparação com o tacrolimo isolado.
boceprevir: em um estudo de dose única com 12 sujeitos, a coadministração de tacrolimo (dose única de 0,5 mg) com boceprevir (800 mg três vezes por dia por 11 dias) elevou a Cmáx de tacrolimo em 9,9 vezes e a AUC em 17 vezes em comparação com o tacrolimo em monoterapia.
nelfinavir: com base em um estudo clínico com 5 receptores de transplante hepático, a coadministração de tacrolimo e nelfinavir aumentou as concentrações de tacrolimo no sangue de forma significativa e, como resultado, foi necessária uma redução de 16 vezes, em média, da dose de tacrolimo para manter as concentrações mínimas de

tacrolimo na média 9,7 ng/mL. Recomenda-se evitar o uso concomitante de tacrolimo com nelfinavir, a menos que os benefícios justifiquem os riscos.

Antibióticos macrolídeos
O aumento rápido no nível do tacrolimo pode ocorrer quando coadministrado com inibidores do CYP3A4. Casos foram relatados nos quais um aumento acentuado nos níveis do tacrolimo ocorreu rapidamente, logo dentro de 1-3 dias após a coadministração com um forte inibidor do CYP3A4, claritromicina, apesar da redução imediata da dose do tacrolimo. Portanto, monitoramento contínuo precoce, dentro dos primeiros dias da coadministração, e frequente dos níveis do tacrolimo no sangue, bem como o monitoramento da função renal, da prolongação de QT com ECG e de outros efeitos colaterais é fortemente recomendado.

Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Fitoterápicos	Outras drogas
carbamazepina fenobarbital fenitoína	rifabutina caspofungina rifampicina	Erva de São João	sirolimo fenitoína carbamazepina fenobarbital

Erva de São João (*Hypericum perforatum*)
A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz o citocromo CYP3A4 e a glicoproteína P. Uma vez que o tacrolimo é substrato para o citocromo CYP3A4, há um potencial de que o uso da erva-de-são-joão em pacientes que estão recebendo tacrolimo possa resultar na redução dos níveis de tacrolimo.

Antimicrobianos
rifampicina: em um estudo com 6 voluntários normais observou-se uma significativa redução na biodisponibilidade oral de tacrolimo (de 14 ± 6% para 7 ± 3%) quando administrado concomitantemente com rifampicina (600 mg). Além disso, houve um aumento significativo da depuração do tacrolimo (de 0,036 ± 0,008 L/h/kg para 0,053 ± 0,010 L/h/kg) em administração concomitante com rifampicina.

sirolimo
Após a administração concomitante de tacrolimo e sirolimo (2 ou 5 mg/dia) em pacientes receptores de transplante renal estáveis, foi observada uma redução na AUC0-12 média e na Cmín de aproximadamente 30% em relação ao tacrolimo administrado isoladamente. Após a administração concomitante de tacrolimo e 1 mg/dia de sirolimo, houve uma redução na AUC0-12 média e na Cmín de aproximadamente 3% e 11%, respectivamente. A segurança e a eficácia do uso do tacrolimo em combinação com o sirolimo para prevenção da rejeição a enxerto não foram estabelecidas, e seu uso não é recomendado.
A segurança e eficácia de tacrolimo com sirolimo não foi estabelecida em pacientes receptores de transplante renal. Uso de sirolimo com tacrolimo em estudos de pacientes receptores de transplante de fígado foi associado a um aumento da mortalidade, perda de enxerto e trombose da artéria hepática (TAH), e seu uso não é recomendado.
O uso de sirolimo (2 mg por dia) com tacrolimo em pacientes receptores de transplante cardíaco em um estudo clínico realizado nos EUA foi associado com o aumento do risco de danos à função renal, complicações na cicatrização de feridas e diabetes mellitus insulinodependente pós-transplante, e seu uso não é recomendado.

Outras Interações Medicamentosas
Os agentes imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com tacrolimo, a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas incluem, entre outras, a vacina intranasal contra gripe, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela, varicela e tifoide TY21a.

Informe seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige a avaliação do profissional de saúde.

Terapia de combinação com produtos de ácido micofenólico (MPA)
Cuidado deve ser tomado ao mudar a terapia de combinação a partir de ciclosporina para tacrolimo e vice-versa. A exposição ao MPA é maior com a coadministração do tacrolimo do que com a coadministração de ciclosporina porque a ciclosporina interrompe a recirculação entero-hepática de MPA, enquanto o tacrolimo não. O monitoramento do medicamento terapêutico do MPA é recomendado.

Impacto da terapia antiviral de ação direta (DAA)

A farmacocinética do tacrolimo pode ser impactada por alterações na função hepática durante a terapia DAA, relacionada à depuração do vírus HCV. Um monitoramento de perto e ajuste de dose potencial do tacrolimo é justificado para garantir eficácia e segurança continuadas.

Interação com alimentos
A presença de alimentos afeta a absorção do tacrolimo. A taxa e o grau de absorção do tacrolimo são maiores em jejum.
A presença e a composição do alimento diminuíram tanto a taxa como o grau de absorção do tacrolimo quando administrado em 15 voluntários sadios.
O efeito foi mais pronunciado com uma refeição rica em lipídios (848 kcal, 46% de lipídios): a AUC e a Cmáx médias diminuíram 37% e 77%, respectivamente; o Tmáx se prolongou 5 vezes. Uma refeição rica em carboidratos (668 kcal, 85% de carboidratos) fez com que a AUC e a Cmáx médias fossem reduzidas em 28% e 65%, respectivamente.
Em voluntários sadios (N=16), o tempo da refeição também afetou a biodisponibilidade do tacrolimo. Quando administrado imediatamente após a refeição, a Cmáx média foi reduzida em 71% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum. Quando administrado 1,5 horas após a refeição, a Cmáx média foi reduzida em 63% e a AUC média foi reduzida em 39% em relação às condições de jejum.
Em 11 pacientes receptores de transplante hepático, tacrolimo administrado 15 minutos após um café da manhã rico em lipídios (400 kcal, 34% de lipídios), resultou em decréscimo da AUC (27 ± 18%) e da Cmáx (50 ± 19%), quando comparado às condições de jejum.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

Características físicas e organolépticas:
Cápsula de gelatina dura de 1 mg: cor branca no corpo e na tampa, contendo granulado na cor branca.
Cápsula de gelatina dura de 5 mg: cor branca no corpo a azul na tampa, contendo granulado na cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de administração
Recomenda-se que a dose oral diária de **TACROLIL®** seja administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite).
As cápsulas de **TACROLIL®** devem ser tomadas imediatamente após a remoção do blister. Os pacientes devem ser aconselhados a não engolir o dessecante que acompanha o produto.
As cápsulas devem ser ingeridas com líquido (de preferência água) e com o estômago vazio ou, pelo menos, 1 hora antes das refeições ou 2 a 3 horas após as refeições, para a máxima absorção do medicamento.
Os pacientes não devem comer toranja (grapefruit) nem beber o seu suco em combinação com **TACROLIL®**.
O tacrolimo pode ser administrado por via intravenosa ou oral. Em geral, a administração pode iniciar-se por via oral; se necessário, a administração do conteúdo da cápsula pode ser realizada em suspensão em água, por sonda nasogástrica.
O tacrolimo não é compatível com o plástico PVC. Tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo das cápsulas de tacrolimo não devem conter PVC em sua composição.

Com base nos efeitos imunossupressores do tacrolimo, inalação ou contato direto com a pele ou membranas mucosas do pó contido nos produtos de tacrolimo deve ser evitado durante a preparação. Se esse contato ocorrer, lavar a pele e os olhos.

Posologia
TACROLIL® deve ser administrado por via oral em duas doses diárias.
As recomendações sobre a dose oral inicial para pacientes adultos submetidos a transplante de rim, coração e fígado, bem como as recomendações para as concentrações no sangue total são apresentadas abaixo.
Para os pacientes submetidos a transplante de fígado e coração, a dose inicial de **TACROLIL®** deve ser administrada 6 horas após a realização do transplante.

Para os pacientes submetidos a transplante de rim, a dose inicial de **TACROLIL®** pode ser administrada dentro de 24 horas após a realização do transplante, mas deve ser adiada até que a função renal seja reestabelecida.
Para obter detalhes sobre o monitoramento das concentrações sanguíneas, consulte a tabela abaixo.

Resumo das recomendações de dose oral inicial e concentrações no sangue total

População de pacientes	Dose oral inicial*	Concentrações mínimas no sangue total
Adultos - Transplante renal	0,2 mg/kg dia	mês 1 - 3: 7-20 ng/mL mês 4 - 12: 5-15 ng/mL
Adultos - Transplante hepático	0,10-0,15 mg/kg/dia	mês 1 -12: 5-20 ng/mL
Adultos – Transplante cardíaco	0,075 mg/kg/dia	mês 1 – 3: 10 – 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 – 15 ng/mL
Crianças - Transplante hepático	0,15-0,20 mg/kg/dia	mês 1 - 12: 5-20 ng/mL
Crianças - Transplante cardíaco	0.10 – 0.30 mg/kg/dia	mês 1-3: 10 - 20 ng/mL mês ≥ 4: 5 - 15 ng/mL

* Observação: dividida em duas doses, administradas a cada 12 horas.

Transplante hepático
Se possível, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com **TACROLIL®** cápsulas. A dose inicial de **TACROLIL®** não deve ser administrada antes de decorridas 6 horas do transplante. Em um paciente que está recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8 a 12 horas após a interrupção da infusão intravenosa.
A dose oral inicial recomendada de **TACROLIL®** cápsulas para adultos é de 0,10 a 0,15 mg/kg/dia administrado em duas doses diárias a cada 12 horas.
Em receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de toranja (grapefruit) aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue.
A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de tacrolimo podem ser suficientes como terapia de manutenção. Recomenda-se uma terapia conjunta com corticosteroides adrenais logo após o transplante.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças
As doses de **TACROLIL®**, em geral, são reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, considerando-se somente a monoterapia com tacrolimo. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição - adultos e crianças
O aumento das doses de **TACROLIL®**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade de redução da dose de **TACROLIL®**.

Transplante renal
A dose oral inicial recomendada de tacrolimo é 0,2 mg/kg/dia administrada a cada 12 horas em duas doses. A dose inicial de **TACROLIL®** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a recuperação da função renal (como indicado, por exemplo, pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL).
Pacientes afro-americanos podem requerer doses mais elevadas para atingir concentrações sanguíneas comparáveis.

Dose comparativa e concentrações mínimas com base na raça

Tempo após o transplante	Caucasianos N=114		Afro-americanos N=56	
	Dose	Concentrações mínimas	Dose	Concentrações mínimas
Dia 7	0,18 mg/kg	12 ng/mL	0,23 mg/kg	10,9 ng/mL
Mês 1	0,17 mg/kg	12,8 ng/mL	0,26 mg/kg	12,9 ng/mL
Mês 6	0,14 mg/kg	11,8 ng/mL	0,24 mg/kg	11,5 ng/mL
Mês 12	0,13 mg/kg	10,1 ng/mL	0,19 mg/kg	11,0 ng/mL

Ajuste de dose durante o período pós-transplante
As doses de **TACROLIL®** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. É possível, em alguns casos, que a terapia imunossupressora concomitante seja interrompida, levando a uma dupla terapia com tacrolimo. A melhora do estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, o que poderá exigir ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição
O aumento das doses de **TACROLIL®**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de séries de curta duração de anticorpos mono/policlonais, têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição. Caso sejam observados sinais de toxicidade, pode haver necessidade de redução da dose de **TACROLIL®**.

Transplante cardíaco
Devido ao seu potencial para nefrotoxicidade, deve-se considerar uma dose de **TACROLIL®** no limite inferior da faixa de dose terapêutica em pacientes receptores de transplante cardíaco e que possuam insuficiência renal pré-existente. Outras reduções de dose abaixo do intervalo-alvo podem ser necessárias.
Em adultos, tacrolimo pode ser usado com indução de anticorpos (permitindo um adiamento do início do tratamento com tacrolimo) ou, alternativamente, em pacientes clinicamente estáveis sem a indução de anticorpos. Após a indução de anticorpos, o tratamento oral de tacrolimo deve iniciar-se com uma dose de 0,075 mg/kg/dia, administrada em duas doses (por exemplo, de manhã e à noite). A administração deve ser iniciada dentro de 5 dias após a conclusão da cirurgia, assim que a condição clínica do paciente esteja estabilizada. Se a dose não puder ser administrada por via oral em função do estado clínico do paciente, a terapia intravenosa de 0,01 a 0,02 mg/kg/dia deverá ser iniciada como infusão contínua de 24 horas.

Ajuste de dose durante o período pós-transplante em adultos e crianças
As doses de **TACROLIL®** são geralmente reduzidas no período pós-transplante. A melhora no estado do paciente após o transplante pode alterar a farmacocinética do tacrolimo, podendo ser necessários ajustes adicionais da dose.

Terapia de rejeição - adultos e crianças
O aumento das doses de **TACROLIL®**, tratamento suplementar com corticosteroides e a introdução de uso de curta duração de anticorpos mono / policlonais têm sido métodos utilizados para controlar os episódios de rejeição.
Em pacientes adultos convertidos para tacrolimo, uma dose inicial de 0,15 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).
Em pacientes pediátricos convertidos para tacrolimo, uma dose oral inicial de 0,20 - 0,30 mg/kg/dia deverá ser administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).
Informações sobre a conversão da ciclosporina para tacrolimo, vide “Ajustes de dose em populações especiais”.

Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro
TACROLIL® não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. O uso de tacrolimo ou ciclosporina deve ser interrompido no mínimo 24 horas antes do início do outro medicamento. Na presença de concentrações elevadas de tacrolimo ou ciclosporina, a administração do outro medicamento deve, em geral, ser adiada.

Populações Especiais
Pacientes Pediátricos
Em geral, os pacientes pediátricos necessitam de doses 1 ½ a 2 vezes maiores que as doses de adultos para atingirem concentrações sanguíneas semelhantes.

Transplante hepático
Pacientes pediátricos que receberam transplante de fígado e que não apresentavam comprometimento renal ou hepático antes da cirurgia precisam e toleram doses mais elevadas que a dos adultos para atingir concentrações sanguíneas semelhantes. Portanto, recomenda-se que a terapia em crianças seja iniciada com uma dose intravenosa

inicial de 0,03 a 0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15 a 0,20 mg/kg/dia. Pode ser necessário ajustar a dose. A experiência com pacientes pediátricos submetidos a transplante de rim é limitada.

Transplante cardíaco
O tacrolimo foi usado com ou sem indução de anticorpos em transplante cardíaco pediátrico. Em pacientes sem indução de anticorpos, se o tratamento com tacrolimo for iniciado por via intravenosa, a dose inicial recomendada é de 0,03 – 0,05 mg/kg/dia em infusão contínua por 24 horas para se atingir as concentrações sanguíneas de tacrolimo de 15 – 25 ng/mL. Os pacientes devem ser convertidos ao tratamento por via oral assim que for clinicamente possível. A primeira dose do tratamento por via oral deve ser de 0,30 mg/kg/dia iniciando-se de 8 a 12 horas após a descontinuação da terapia intravenosa. Após a indução de anticorpos, se o tratamento com tacrolimo for iniciado por via oral, a dose inicial recomendada é de 0,10 – 0,30 mg/kg/dia, administrada em duas doses divididas (por exemplo, de manhã e à noite).

Pacientes Idosos
Não há evidências atualmente disponíveis de que a dose de tacrolimo deva ser ajustada em pacientes idosos.

Pacientes com Disfunção Renal
Devido ao seu potencial de nefrotoxicidade, deve-se considerar doses de tacrolimo no limite inferior das faixas de dose terapêutica em pacientes que receberam transplante de fígado ou de coração e que possuam insuficiência renal pré-existente. Outras reduções de dose abaixo da faixa-alvo podem ser necessárias.
Em pacientes receptores de transplante de rim com oligúria pós-operatória, a dose inicial de tacrolimo deve ser administrada não antes de 6 horas e dentro de 24 horas do transplante, mas deve ser adiada até a função renal apresentar evidências de recuperação.

Pacientes com Disfunção Hepática
Devido à redução no clearance e à meia-vida prolongada, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses mais baixas de tacrolimo. Um controle rigoroso das concentrações sanguíneas deve ser garantido.
O uso de tacrolimo em receptores de transplante de fígado com insuficiência hepática pós-transplante pode estar associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência renal relacionada a concentrações elevadas de tacrolimo no sangue. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e ajustes de dose devem ser considerados. Algumas evidências sugerem que doses mais baixas devem ser usadas nesses pacientes.

Monitoramento das Concentrações no Sangue
- Considerações gerais
O monitoramento das concentrações de tacrolimo no sangue juntamente com outros parâmetros laboratoriais e clínicos é considerado um auxílio essencial para o tratamento dos pacientes para avaliação de rejeição, toxicidade, ajustes da dose e adesão ao tratamento. Os fatores que influenciam a frequência de monitoramento incluem, entre outros, disfunção hepática ou renal, adição ou descontinuação de medicamentos com interação potencial e o tempo pós-transplante. O monitoramento das concentrações no sangue não substitui o monitoramento das funções renais e hepáticas e biópsias de tecido.
Métodos normalmente usados para o ensaio de tacrolimo incluem cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de massa em associação com espectrometria (HPLC/MS/MS) e os imunoensaios. Os imunoensaios podem reagir com metabólitos, bem como com o composto principal. Portanto, os resultados dos ensaios obtidos com os imunoensaios podem ter um viés positivo em relação aos resultados de HPLC/MS. A polarização pode depender de ensaios em laboratórios específicos. A comparação das concentrações na literatura publicada com a concentração de pacientes dos ensaios atuais deve ser feita com conhecimento detalhado dos métodos de ensaio e das matrizes biológicas utilizadas.
O sangue total é a matriz de escolha, e as amostras devem ser coletadas em tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). A anticoagulação com heparina não é recomendada devido à tendência de formar coágulos durante o armazenamento. As amostras não analisadas imediatamente devem ser armazenadas em temperatura ambiente ou refrigeradas e ensaiadas em até 7 dias; caso seja necessário armazenar as amostras por mais tempo, elas devem ser congeladas a -20°C. Um estudo demonstrou uma recuperação do fármaco > 90% para as amostras armazenadas a -20°C durante 6 meses, com recuperação reduzida observada após 6 meses.

Transplante Hepático
Embora não haja uma correlação direta entre as concentrações de tacrolimo e a eficácia do medicamento, dados de estudos Fase II e III de pacientes submetidos a transplante hepático demonstram uma incidência crescente de eventos adversos com concentrações mínimas mais altas no sangue. A maioria dos pacientes permanece estável

quando as concentrações mínimas no sangue são mantidas entre 5 e 20 ng/mL. No longo prazo, os pacientes transplantados, muitas vezes, são mantidos na extremidade mais baixa desse intervalo-alvo.
Dados do estudo clínico dos EUA mostram que as concentrações de tacrolimo no sangue total, medidas por ELISA, variaram mais na primeira semana pós-transplante. Após esse período inicial, as concentrações medianas mínimas de tacrolimo no sangue, medidas em intervalos entre a segunda semana e um ano pós-transplante, variaram entre 9,8 ng/mL e 19,4 ng/mL.

Transplante Renal
Dados de um estudo Fase III de tacrolimo com azatioprina indicam que concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total, medidas por IMx®, variaram mais na primeira semana de administração. Durante os primeiros três meses daquele estudo, 80% dos pacientes mantiveram as concentrações mínimas entre 7 e 20 ng/mL; posteriormente, entre 5 e 15 ng/mL, por um ano.
Em um estudo clínico separado de tacrolimo junto com micofenolato de mofetila (MMF) e daclizumabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 4 e 11 ng/mL por um ano após o transplante. Em outro estudo clínico de tacrolimo junto com MMF e basiliximabe, cerca de 80% dos pacientes mantiveram as concentrações de tacrolimo no sangue total entre 6 e 16 ng/mL durante 1 a 3 meses, e posteriormente entre 5 e 12 ng/mL do mês 4 até um ano. Os riscos relativos de toxicidade e falha de eficácia estão relacionados às concentrações mínimas de tacrolimo no sangue total. Portanto, o monitoramento das concentrações mínimas no sangue total é recomendado para ajudar na avaliação clínica de toxicidade e falha de eficácia.

- Transplante Cardíaco
Na prática clínica, os níveis sanguíneos mínimos encontram-se geralmente na faixa de 10 - 20 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco no início do período pós-transplante. Posteriormente, durante o tratamento de manutenção, as concentrações sanguíneas encontram-se na faixa de 5 - 15 ng/mL em pacientes receptores de transplante cardíaco.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Em geral, é difícil estabelecer o perfil de reações adversas associado a agentes imunossupressores devido à doença de base e ao uso concomitante de múltiplos medicamentos.
As reações adversas mais comumente relatadas (ocorrendo em > 10% dos pacientes) são tremor, comprometimento renal, condições de hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperpotassemia, infecções, hipertensão e insônia.
A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito comuns (≥ 1/10); comuns (≥ 1/100 a < 1/10); incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000), desconhecidas (não foi possível calcular a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, são apresentados efeitos indesejados em ordem decrescente de gravidade.
As reações adversas mencionadas acima foram observadas durante estudos clínicos e/ou durante o uso comercial.

Infecções e infestações
Como é conhecido em relação a outros agentes imunossupressores potentes, pacientes tratados com tacrolimo estão, muitas vezes, sob risco elevado de infecções (por vírus, bactérias, fungos, protozoários). A evolução de infecções pré-existentes pode ser agravada. Podem ocorrer infecções generalizadas e localizadas.
Foram relatados casos de infecção por CMV, nefropatia associada ao vírus BK, além de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC em pacientes tratados com imunossupressores, inclusive tacrolimo.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas
Pacientes que estão recebendo terapia imunossupressora estão sob risco elevado de desenvolver malignidades. Foram relatadas neoplasias benignas e malignas, incluindo distúrbios linfoproliferativos associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) e neoplasias malignas cutâneas relacionadas ao tratamento com tacrolimo.

Distúrbios do sistema nervoso
• muito comuns: dor de cabeça, tremor;
• comuns: distúrbios do sistema nervoso, convulsões, perturbações da consciência, neuropatias periféricas, tontura, parestesias e disestesias, escrita comprometida;
• incomuns: encefalopatia, hemorragias no sistema nervoso central e acidente vascular cerebral, coma, anormalidades da fala e linguagem, paralisia e paresia, amnésia;
• raros: hipertonia, plexopatia braquial, lesão do nervo periférico;
• muito raros: miastenia.
• desconhecido: síndrome da encefalopatia posterior reversível

Distúrbios psiquiátricos
• muito comuns: insônia;
• comuns: confusão e desorientação, depressão, sintomas de ansiedade, alucinação, distúrbios mentais, depressão, distúrbios e perturbações de humor, pesadelos;
• incomuns: distúrbio psicótico;
• raros: mudez.

Distúrbios oculares
• comuns: distúrbios oculares, visão turva, fotofobia;
• incomuns: catarata;
• raros: cegueira; desconhecido: neuropatia óptica.

Distúrbios auditivos e de labirinto
• comuns: tinido;
• incomuns: hipoacusia;
• raros: surdez neurossensorial;
• muito raros: audição prejudicada.

Distúrbios gastrointestinais
• muito comuns: diarreia, náusea;
• comuns: sinais e sintomas gastrointestinais, vômito, dores gastrointestinais e abdominais, condições de inflamação gastrointestinal, hemorragias gastrointestinais, ulceração e perfuração gastrointestinal, ascite, estomatite e ulceração, prisão de ventre, sinais e sintomas dispépticos, flatulência, inchaço e distensão, fezes moles;
• incomuns: pancreatite aguda e crônica, peritonite, amilase sanguínea elevada, íleo paralítico, doença do refluxo gastroesofágico, esvaziamento gástrico comprometido;
• raros: pseudocisto pancreático, subíleo.

Distúrbios hepatobiliares
• muito comuns: testes de função hepática anormais;
• comuns: distúrbios do duto biliar, dano hepatocelular e hepatite, colestase e icterícia;
• raros: doença hepática veno-oclusiva, trombose da artéria hepática, doença hepática granulomatosa;
• muito raros: insuficiência hepática.

Distúrbios cardíacos
• comuns: distúrbios isquêmicos da artéria coronariana, taquicardia;
• incomuns: insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e parada cardíaca, arritmia supraventricular, cardiomiopatias, exames alterados de ECG, hipertrofia ventricular, palpitações, frequência cardíaca e pulsação anormais;
• raros: derrame pericárdico;
• muito raros: ecocardiograma alterado, QT prolongado ao eletrocardiograma, Torsades de pointes.

Distúrbios vasculares
• muito comuns: hipertensão;
• comuns: eventos isquêmicos e tromboembólicos, distúrbios hipotensivos vasculares, hemorragia, distúrbios vasculares periféricos;
• incomuns: trombose venosa profunda, choque, infarto.

Distúrbios renais e urinários
• muito comuns: comprometimento renal;
• comuns: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, nefropatia tóxica, necrose tubular renal, anormalidades urinárias, oligúria, sintomas da bexiga e da uretra;
• incomuns: síndrome urêmica hemolítica, anúria;
• muito raros: nefropatia, cistite hemorrágica.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas
• incomuns: dismenorreia e sangramento uterino.

Distúrbios da nutrição e do metabolismo

• muito comuns: diabetes mellitus Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, condições hiperglicêmicas, hipercalemia;
• comuns: anorexia, acidoses metabólicas, outras anormalidades de eletrólitos, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotassemia, hipocalcemia, apetite reduzido, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia;
• incomuns: desidratação, hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, amilase sanguínea elevada.

Distúrbios endócrinos
• raros: hirsutismo.

Transtornos do sistema hematológico e linfático
• comuns: anemia, trombocitopenia, leucopenia, análises anormais de eritrócitos, leucocitose;
• incomuns: coagulopatias, pancitopenia, neutropenia, anormalidades de coagulação e sangramento, microangiopatia trombótica;
• raros: púrpura trombocitopênica trombótica, hipoprotrombinemia;
• desconhecidos: aplasia eritrocítica pura, agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia febril.

Distúrbios do sistema imunológico
Foram observadas reações alérgicas e anafilactoide em pacientes que estavam recebendo tacrolimo.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
• comuns: artralgia, dor lombar, cãibras musculares, espasmos musculares, dor nos membros;*
• incomuns: distúrbios nas articulações;
• raros: diminuição da mobilidade.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos
• comuns: distúrbios pulmonares parenquimais, dispneia, derrame pleural, tosse, faringite, congestão nasal e inflamações;
• incomuns: insuficiências respiratórias, distúrbios do trato respiratório, asma;
• raros: síndrome da angústia respiratória aguda.

Distúrbios gerais e condições no local da administração
• comuns: distúrbios febris, dor e desconforto, condições astênicas, edema, sensação de mudança da temperatura corporal, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, elevação de peso;
• incomuns: redução de peso, quadro semelhante à gripe, lactato desidrogenase sanguínea elevada, sensação de tremor, sensação anormal, falência de múltiplos órgãos, sensação de pressão no peito, intolerância à temperatura;
• raros: quedas, úlcera, aperto no peito, mobilidade reduzida, sede;
• muito raros: aumento do tecido gorduroso.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento
• comuns: disfunção primária do enxerto.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
• comuns: erupção cutânea, prurido, alopecias, acne, sudorese excessiva;
• incomuns: dermatite, fotossensibilidade;
• raros: necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell);
• muito raros: síndrome de Stevens-Johnson.

* Há relatos isolados de dor nos membros como parte da Síndrome da dor induzida por inibidores da calcineurina (SDIIC), que geralmente se apresenta como uma dor intensa, ascendente, simétrica e bilateral nos membros inferiores.

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

10. SUPERDOSE
A experiência com superdose é limitada. Foram relatados diversos casos de superdose acidental de tacrolimo. Os sintomas incluíram tremor, dor de cabeça, náusea e vômito, infecções, urticária, letargia e aumentos da ureia no sangue, concentrações elevadas de creatinina sérica e alanino aminotransferase.
Não existem antídotos específicos para o tacrolimo. Se ocorrer superdose, devem ser tomadas medidas gerais de suporte e o tratamento sintomático deve ser iniciado.

Baseando-se no baixo peso molecular, na baixa solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, presume-se que o tacrolimo não seja dialisável. Em pacientes isolados com níveis plasmáticos muito altos, hemofiltração ou diafiltração foram eficazes na redução das concentrações tóxicas. Em caso de intoxicação oral, lavagem gástrica e/ou uso de adsorventes (como carvão ativado) podem ser úteis se aplicados logo após a ingestão.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.1030
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Para a concentração de 5 mg:
Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Para a concentração de 1 mg:
Registrado por**: EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08
Bairro Chácara Assay, Hortolândia-SP
CEP: 13.186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por**: NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

Embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/04/2022.

bula-prof-751589-EMS-050422

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/10/2013	0875228131	(10459) – Inclusão Inicial De Texto de Bula	-	-	-	-	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS e VP	Cápsulas 1mg e 5mg
23/03/2015	0252594/15-1	(10450) – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	- O que devo saber antes de usar este medicamento - Como devo utilizar esse medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada desde medicamento.	VPS e VP	Cápsulas 1mg e 5mg
31/07/2019	1910477/19-4	(10450) – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP	Cápsulas 1mg e 5mg
							1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	
15/01/2020	0141189/20-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade.	-	-	-	-	Submissão eletrônica para atualização de texto de bula para adequação a intercambialidade.	VPS e VP	Cápsulas 1mg e 5mg

15/01/2020	0141369/20-4	(10450) – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Cápsulas 1mg e 5mg
							2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	
15/09/2020	3137055/20-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Cápsulas 1mg e 5mg
							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	
19/04/2021	1495293/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	Cápsulas 1mg e 5mg
15/06/2022	4299142/22-5	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Cápsula de 1 mg. Embalagem contendo 10, 50* ou 100* unidades. Cápsula de 5 mg. Embalagem contendo 50* unidades. Com sachê de sílica em embalagem de alumínio (Flow-Pack). *Embalagem hospitalar
							3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	

-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/09/2022	4650783223	11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	05/09/2022	Dizeres Legais	VP VPS	Cápsula de 1 mg. Embalagem contendo 10, 50* ou 100* unidades. Cápsula de 5 mg. Embalagem contendo 50* unidades. Com sachê de sílica em embalagem de alumínio (Flow-Pack). *Embalagem hospitalar

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TOPIRAMATO

Nome da Empresa Detentora do Registro	EMS S/A	**CNPJ**	57.507.378/0003-65	**Autorização**	1.00.235-1
Processo	25351.059787/2005-80	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	10/03/2006
Nome Comercial	TOPIRAMATO	**Registro**	102350753	**Vencimento do registro**	03/2026
Princípio Ativo	TOPIRAMATO			**Medicamento de referência**	TOPAMAX
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 **CANCELADA OU CADUCA**	1023507530017	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 **CANCELADA OU CADUCA**	1023507530025	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

3	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507530033	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507530041	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	25 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507530051	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1023507530068	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1023507530076	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1023507530084	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

9	25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1023507530092	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico opaco • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Granel • **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

10	25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500 **ATIVA**	1023507530106	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	25 MG COM REV CT BL AL AL X 10 **CANCELADA OU CADUCA**	1023507530114	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	25 MG COM REV CT BL AL AL X 20 **CANCELADA OU CADUCA**	1023507530122	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	25 MG COM REV CT BL AL AL X 30 **CANCELADA OU CADUCA**	1023507530130	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	25 MG COM REV CT BL AL AL X 60 **CANCELADA OU CADUCA**	1023507530149	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	25 MG COM REV CT BL AL AL X 500 (EMB HOSP) **CANCELADA OU CADUCA**	1023507530157	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507530165	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507530173	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507530181	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507530191	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507530203	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1023507530211	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1023507530221	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
23	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1023507530238	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1023507530246	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico opaco • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Granel • **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500 ATIVA	1023507530254	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	50 MG COM REV CT BL AL AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507530262	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
27	50 MG COM REV CT BL AL AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507530270	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
28	50 MG COM REV CT BL AL AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507530289	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
29	50 MG COM REV CT BL AL AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507530297	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
30	50 MG COM REV CT BL AL AL X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507530300	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
31	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507530319	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
32	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507530327	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
33	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507530335	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
34	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507530343	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
35	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507530351	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
36	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1023507530361	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
37	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1023507530378	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
38	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1023507530386	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
39	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1023507530394	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses
Princípio Ativo	TOPIRAMATO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				

Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico opaco • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA **CNPJ:** - 12.424.020/0001-79 **Endereço:** MANAUS - AM - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Granel • **Fabricante:** EMS S/A **CNPJ:** - 57.507.378/0003-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária • **Fabricante:** CPM CONCESSIONARIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A **CNPJ:** - 18.676.762/0001-78 **Endereço:** AMÉRICO BRASILIENSE - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
40	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 500 **ATIVA**	1023507530408	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

41	100 MG COM REV CT BL AL AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1023507530416	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
42	100 MG COM REV CT BL AL AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1023507530424	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
43	100 MG COM REV CT BL AL AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1023507530432	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
44	100 MG COM REV CT BL AL AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1023507530440	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
45	100 MG COM REV CT BL AL AL X 500 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1023507530459	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
46	25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450 ATIVA	1023507530467	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
47	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450 ATIVA	1023507530475	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
48	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450 ATIVA	1023507530483	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/03/2006	24 meses

topiramato

EMS S/A

Comprimido revestido

25 mg, 50 mg e 100 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
topiramato
"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 25 mg, 50 mg e 100 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 450* ou 500* comprimidos revestidos.
*Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
topiramato .....25 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
topiramato .....50 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:
topiramato .....100 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev

*amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, álcool polivinílico, talco, macrogol.

II -INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O topiramato é indicado em monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia.
O topiramato é indicado, para adultos e crianças, como adjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias.
O topiramato é indicado, também, para adultos e crianças como tratamento adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut.
O topiramato é indicado, em adultos, como tratamento profilático da enxaqueca. O uso de topiramato para o tratamento agudo da enxaqueca não foi estudado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos clínicos em epilepsia
Os resultados de experimentações clínicas controladas estabeleceram a eficácia de topiramato comprimidos como monoterapia para adultos e crianças (de 6 anos de idade ou mais velhos) com epilepsia, terapia adjuvante em adultos e pacientes pediátricos de 2 a 16 anos com crises epilépticas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, e nos pacientes com 2 anos de idade e mais velhos com crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut.

Monoterapia
A efetividade do topiramato como monoterapia em adultos e em crianças de 6 anos de idade e mais velhos com epilepsia recentemente diagnosticada foi estabelecida em 4 estudos randomizados, duplo-cego e de grupos paralelos. O estudo EPMN-106 foi conduzido em 487 pacientes (6 a 83 anos de idade) que tiveram um diagnóstico novo de epilepsia (de início parcial ou generalizado) ou um diagnóstico de epilepsia recorrente enquanto não estavam fazendo uso de drogas antiepilépticas (AEDs). Os pacientes foram randomizados para receber o topiramato 50 mg/dia ou o topiramato 400 mg/dia. Os pacientes permaneceram na fase duplo-cego até apresentarem a primeira crise parcial ou crise tônico-clônica generalizada, até o término da fase de duplo-cego 6 meses após a randomização do último paciente, ou até a retirada por razões específicas do protocolo. A avaliação primária de eficácia foi baseada na comparação entre os grupos de dose do topiramato com respeito ao tempo para a primeira crise parcial ou crise generalizada tônico-clônica durante a fase duplo-cega. A comparação das curvas da sobrevida de Kaplan-Meier do tempo para a primeira crise favoreceu o topiramato 400 mg/dia sobre o topiramato 50 mg/dia ($p = 0,0002$, teste log-rank). A separação entre os grupos em favor do grupo de maior dose ocorreu precocemente na fase de titulação e foi estatisticamente significativa tão precocemente quanto duas semanas pós-randomização ($p = 0,046$), quando, seguindo a programação semanal de titulação, os pacientes no grupo de maior dose alcançaram uma dose máxima do topiramato de 100 mg/dia. O grupo de

maior dose também foi superior ao grupo com menor dose com respeito à proporção dos pacientes que permaneceram sem crise convulsiva, baseado nas estimativas de Kaplan-Meier, para um mínimo de 6 meses da terapia (82,9% contra 71,4%; p = 0,005), e para um mínimo de 1 ano da terapia (75,7% contra 58,8%; p = 0,001). A relação das taxas de risco para o tempo até a primeira crise convulsiva foi de 0,516 (intervalo de confiança de 95%, 0,364 a 0,733). Os efeitos do tratamento com respeito ao tempo até a primeira crise convulsiva foram consistentes ao longo dos vários subgrupos definidos pela idade, sexo, região geográfica, peso corpóreo basal, tipo de crise convulsiva basal, tempo desde o diagnóstico e uso de drogas antiepilépticas na linha de base.
No estudo YI, estudo de centro único, pacientes com idades de 15-63 anos com crise convulsiva refratária parcial (n=48) foram convertidos de seu tratamento prévio para monoterapia com topiramato 100 mg/dia ou 1000 mg/dia. O grupo de dose alta foi estatisticamente superior ao grupo de dose baixa para as variáveis de eficácia. 54% dos pacientes de alta dose conseguiram monoterapia comparado a 17% do grupo de baixa dose com a diferença entre as doses sendo estatisticamente significativa (p = 0,005). O tempo médio de retirada foi significativamente maior no grupo de alta dose (p = 0,002). As avaliações globais do investigador e do paciente da resposta clínica favoreceram estatisticamente o grupo de alta dose (≤ 0,002).
No estudo EPMN-104, pacientes adultos e pediátricos (de idades 6-85 anos) com epilepsia recentemente diagnosticada (n=252) foram randomizados em grupos de baixas-doses (25 ou 50 mg/dia) ou altas doses (200 ou 500 mg/dia) baseado em seu peso corpóreo. No geral, 54% dos pacientes do grupo de alta dose e 39% dos pacientes de baixa dose relataram estar sem crise convulsiva durante a fase duplo-cego (p = 0,022). O grupo de alta dose também foi superior ao grupo de baixa dose com respeito à distribuição de frequência das crises convulsivas (p = 0,008) e à diferença no tempo até a primeira crise convulsiva através de três concentrações plasmáticas estratificadas do topiramato (p = 0,015).
No estudo EPMN-105, os pacientes com idade de 6-84 anos com epilepsia recentemente diagnosticada (n=613) foram randomizados para receber 100 ou 200 mg/dia de topiramato ou do tratamento antiepiléptico padrão (carbamazepina ou valproato). O topiramato foi tão eficaz quanto a carbamazepina ou o valproato na redução das crises convulsivas nestes pacientes; os intervalos de confiança de 95% para a diferença entre os dois grupos do tratamento foram estreitos e incluíram zero, indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os dois grupos de tratamento foram também comparáveis em relação a toda utilidade clínica e desfechos de eficácia incluindo tempo de retirada, proporção de pacientes livres de crises convulsivas e tempo até a primeira crise convulsiva.
Pacientes (n=207; 32 com idade ≤ 16 anos) que completaram a fase duplo-cega do estudo YI e EPMN-104 foram inseridos na extensão de longo prazo do estudo com a maioria dos pacientes recebendo topiramato por 2 a 5 anos. Nestes estudos, a eficácia mantida foi demonstrada com administração de longo prazo de topiramato como monoterapia. Não houve mudança significativa na dose durante o período de extensão e nenhuma indicação que a efetividade da monoterapia de topiramato diminuiu com exposição continuada.

Terapia com adição de topiramato
Estudo controlado em pacientes com crises convulsivas de início parcial
- **Adultos com Crises Convulsivas de Início Parcial**

A eficácia do topiramato como um tratamento adicional para adultos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em seis estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, dois comparando diversas doses do topiramato e do placebo e quatro comparando uma única dose com placebo em pacientes com um histórico de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária dessas crises.
Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) em adição aos comprimidos de topiramato ou placebo. Em cada estudo, os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de suas concomitantes AEDs durante a fase basal que durou entre 4 e 12 semanas. Os pacientes que experimentaram um número mínimo pré-especificado de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal (12 crises convulsivas para a fase 12 semanas, 8 para a fase basal 8 semanas, ou 3 para a fase basal de 4 semanas) foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou a uma dose específica de topiramato comprimidos além do seu outro antiepiléptico.
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega do tratamento. Em cinco dos seis estudos, os pacientes receberam a droga ativa começando com 100 mg por dia; a dose foi então aumentada por incrementos de 100 ou 200 mg/dia semanalmente ou em semanas alternadas até que a dose determinada fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. No sexto estudo (119), doses iniciais de 25 ou 50 mg/dia do topiramato foram seguidas por aumentos semanais respectivos de 25 ou 50 mg/dia até que a dose alvo de 200 mg/dia fosse atingida. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 4, 8, ou 12 semanas de estabilização. Os números de pacientes randomizados para cada dose, e as doses medianas e médias reais de estabilização são apresentadas na Tabela 1.

- **Pacientes Pediátricos com Idade de 2-16 anos com Crises Convulsivas de Início Parcial**

A efetividade do topiramato como um tratamento adjuvante para pacientes pediátricos de 2-16 anos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando topiramato e o placebo nos pacientes com uma história de crises convulsivas de início parcial com ou sem generalização secundária dessas crises.
Foi permitido aos pacientes deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além dos comprimidos de topiramato ou placebo. Neste estudo, os pacientes foram estabilizados em dosagens ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante a fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram ao menos seis crises convulsivas de

início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato comprimidos em adição a suas outras AEDs.
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 25 ou 50 mg por dia; a dose foi então aumentada em 25 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 125, 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização.

- Estudo controlado em pacientes com crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária
A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária nos pacientes de 2 anos de idade ou mais velhos foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dosagem do topiramato e do placebo.
Foi permitido aos pacientes deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além do topiramato ou placebo. Os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante uma fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram pelo menos três crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato além do seu outro AEDs.
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 50 mg por dia por quatro semanas; a dose foi então aumentada em 50 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg por dia fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 12-semanas de estabilização.

Estudos controlados em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut
A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dose do topiramato com o placebo em pacientes de dois anos de idade ou mais velhos.
Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além de topiramato ou placebo. Pacientes que haviam apresentado pelo menos 60 crises por mês antes de iniciarem o estudo foram estabilizados em doses ótimas de suas AEDs concomitantes durante a fase basal de quatro semanas. Acabando a fase basal, os pacientes foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato além de suas outras AEDs.
A droga ativa foi titulada começando a 1 mg/kg/dia por semana; a dose foi então aumentada para 3 mg/kg/dia por uma semana e depois para 6 mg/kg/dia. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização. As medidas preliminares de efetividade foram a redução da porcentagem de "drop attack" (queda brusca sem perda de consciência) e uma avaliação global parental da severidade da crise convulsiva.
Em todos os estudos com adição de topiramato ("add-on") foi medida a redução na taxa de crise convulsiva da condição basal durante a fase duplo-cego. As reduções percentuais medianas nas taxas de crise convulsiva e as taxas de respondedores (fração dos pacientes com ao menos uma redução de 50%) por grupo de tratamento para cada estudo são mostradas abaixo na Tabela 1. Como descrito acima, uma melhora global na severidade da crise convulsiva foi avaliada também nos estudos em Lennox-Gastaut.

Tabela 1. Resultados de Eficácia em estudo duplo-cego, placebo-controlado, "add-on" de crises epilépticas

			Dosagem alvo de topiramato (mg/dia)					
Protocolo	Resultado de Eficácia	Placebo	200	400	600	800	1000	≈ 6 mg/kg/dia*
Crise Convulsiva de Início Parcial								
Estudo em Adultos								
YD	N	45	45	45	46	--	--	--
	% Redução Mediana	11,6	27,2[a]	47,5[b]	44,7[c]	--	--	--
	% Respondedores	18	24	44[d]	46[d]	--	--	--
YE	N	47	--	--	48	48	47	--
	% Redução Mediana	1,7	--	--	40,8[c]	41,0[c]	36,0[c]	--
	% Respondedores	9	--	--	40[c]	41[c]	36[d]	--
Y1	N	24	--	23	--	--	--	--
	% Redução Mediana	1,1	--	40,7[e]	--	--	--	--
	% Respondedores	8	--	35[d]	--	--	--	--
Y2	N	30	--	--	30	--	--	--
	% Redução Mediana	-12,2	--	--	46,4[f]	--	--	--
	% Respondedores	10	--	--	47[c]	--	--	--
Y3	N	28	--	--	--	28	--	--
	% Redução Mediana	-20,6	--	--	--	24,3[c]	--	--

	% Respondedores	0	--	--	--	43[c]	--	--
119	N	91	168	--	--	--	--	--
	% Redução Mediana	20,0	44,2[c]	--	--	--	--	--
	% Respondedores	24	45[c]	--	--	--	--	--
Estudos em pacientes pediátricos								
YP	N	45	--	--	--	--	--	41
	% Redução Mediana	10,5	--	--	--	--	--	33,1[d]
	% Respondedores	20	--	--	--	--	--	39
Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária[h]								
YTC	N	40	--	--	--	--	--	39
	% Redução Mediana	9,0	--	--	--	--	--	56,7[d]
	% Respondedores	20	--	--	--	--	--	56[c]
Síndrome de Lennox-Gastaut[i]								
YL	N	49	--	--	--	--	--	46
	% Redução Mediana	-5,1	--	--	--	--	--	14,8[d]
	% Respondedores	14	--	--	--	--	--	28[g]
Melhora na Severidade das Crises[j]		28	--	--	--	--	--	52[d]

Comparação com o placebo: [a] $p = 0,080$; [b] $p \leq 0,010$; [c] $p \leq 0,001$; [d] $p \leq 0,050$; [e] $p = 0,065$; [f] $p \leq 0,005$; [g] $p = 0,071$;
[h] % Redução Mediana e % respondedores são relatadas por crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária;
[i] % Redução Mediana e % respondedores são relatadas para "drop attack", por exemplo, crise tônica ou atônica;
[j] Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora mínima, muita ou muito melhor a partir da linha de base;
* Para os protocolos YP e o YTC, dosagens alvo especificadas no protocolo (< 9,3 mg/kg/dia) foram baseados no peso pacientes para aproximar a de 6 mg/kg por dia, esta dosagem corresponde à dosagem em mg/dia de 125, 175, 225, e 400 mg/dia.

As análises do subconjunto da eficácia antiepiléptica do topiramato nestes estudos não mostraram diferença em função do gênero, etnia, idade, taxa basal de crise convulsiva, ou do antiepiléptico concomitante.

Estudos clínicos em enxaqueca
O programa de desenvolvimento clínico para avaliar a eficácia de topiramato na profilaxia da enxaqueca incluiu dois estudos pivotais, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos conduzidos na América do Norte (MIGR-001 e MIGR-002). O desfecho primário de eficácia foi a redução de frequência de cefaleias na enxaqueca, medida pela mudança em 4 semanas da porcentagem de enxaqueca da fase basal para a fase de tratamento duplo-cego em cada grupo de tratamento com topiramato comparado ao placebo na população com intenção de tratamento (ITT).
Os resultados conjuntos dos dois estudos pivotais para avaliar doses de topiramato 50 (N=233), 100 (N=244) e 200 mg/dia (N=228), mostraram uma redução percentual mediana no período de enxaqueca médio mensalmente medido de 35%, 51% e 49%, respectivamente, comparado a 21% para o grupo placebo (N=229). As doses de 100 e 200 mg/dia de topiramato foram estatisticamente melhores do que o placebo. De maneira especial, 27% dos pacientes que receberam topiramato 100 mg/dia atingiram uma redução de pelo menos 75% na frequência de enxaquecas, enquanto que 52% atingiram pelo menos 50% de redução.
Um estudo adicional de suporte, MIGR-003, demonstrou que topiramato 100 mg/dia foi comparável em termos de eficácia ao propranolol 160 mg/dia. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no desfecho primário de eficácia.

Referências bibliográficas
1. EPMN-104: Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology 2003; 60:196-202.
2. EPMN-105: Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand 2003; 107:165-175.
3. EPMN-106: Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand 2005; 112:214-222.
4. YI: Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. Epilepsia 1997; 38:294-300.
5. YP: Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Neurology 1999; 52:1338-1344.
6. YTC: Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology 1999; 52:1330-1337.
7. YL: Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 1999; 52:1882-1887.

8. YD: Faught E, Wilder BJ, Ramsey RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1684-1690.
9. YE: Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1678-1683.
10. EPAJ-119: Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2002; 106(4):183-189.
11. Y1: Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory epilepsy. Epilepsy Res 1996; 25:217-224.
12. Y2: Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia 1996; 37:763-768.
13. Y3: Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 1996; 37:539-543.
14. MIGR-001: Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61(4); 490-495.
15. MIGR-002: Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(8):965-973.
16. MIGR-003: Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251(8):943-950.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

Em comparação ao perfil farmacocinético de outras drogas antiepilépticas, o topiramato apresenta uma meia-vida plasmática longa, farmacocinética linear, depuração predominantemente renal, ausência de ligação significante a proteínas e de metabólitos ativos clinicamente significantes.

O topiramato não é um indutor potente de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos, pode ser administrado com ou sem alimentos e não requer monitorização de rotina de níveis plasmáticos. Em estudos clínicos, não houve relação consistente entre concentrações plasmáticas e eficácia ou eventos adversos.

Absorção

O topiramato é rapidamente e bem absorvido. Após a administração oral de 100 mg de topiramato a voluntários sadios, o pico médio de concentração plasmática ($C_{máx}$) foi de 1,5 µg/mL, obtido num período de 2 a 3 horas ($T_{máx}$). Com base na recuperação da radioatividade na urina, a extensão média de absorção de uma dose oral de 100 mg de topiramato marcado com ^{14}C foi de, no mínimo, 81%. A biodisponibilidade do topiramato não é afetada de forma clinicamente significante pela ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação de topiramato à proteínas plasmáticas é, em geral, de 13 a 17%. Observa-se baixa capacidade de ligação do topiramato aos eritrócitos, saturável em concentrações plasmáticas acima de 4 µg/mL. O volume de distribuição variou de forma inversamente proporcional à dose. A média do volume de distribuição aparente foi de 0,80 a 0,55 L/kg, para uma única dose entre 100 a 1.200 mg. Um efeito do gênero sobre o volume de distribuição foi detectado, com valores em mulheres cerca de 50% dos obtidos em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem de gordura corpórea em pacientes do sexo feminino, sem consequência clínica.

Biotransformação

Em voluntários sadios, o topiramato não sofre biotransformação extensa (aproximadamente 20%). É biotransformado em até 50% em uso adicional com indutores reconhecidos de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos. Seis metabólitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glicuronidação, foram identificados, caracterizados e isolados no plasma, urina e fezes de humanos. Cada metabólito representa menos de 3% da radioatividade total excretada após a administração do topiramato marcado com ^{14}C. Dois metabólitos, que conservam a maior parte da estrutura química do topiramato, foram testados e apresentaram pouca ou nenhuma atividade anticonvulsivante.

Eliminação

Em humanos, a principal via de eliminação do topiramato inalterado e de seus metabólitos é a renal (no mínimo 81% da dose). Aproximadamente 66% de uma dose de topiramato marcado com ^{14}C foi excretada inalterada na urina, em quatro dias. Após a administração de doses de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, a depuração renal média foi de aproximadamente 18 mL/min e 17 mL/min, respectivamente. Há evidência de reabsorção tubular renal do topiramato. Este achado é comprovado por estudos conduzidos em ratos, onde o topiramato foi associado à probenecida, tendo sido observado um aumento significante da depuração renal do topiramato.

De modo geral, a depuração plasmática do topiramato em humanos é de aproximadamente 20 a 30 mL/min, após a administração oral.

O topiramato apresenta baixa variação interindividual nas concentrações plasmáticas e, portanto, apresenta farmacocinética previsível. A farmacocinética do topiramato é linear, com a depuração plasmática permanecendo constante e a área sob a curva de concentração plasmática aumentando de modo proporcional a doses orais, em uma

faixa posológica de 100 a 400 mg, em voluntários sadios. Pacientes com função renal normal podem levar 4 a 8 dias para atingir as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio. Após a administração de doses orais múltiplas de 100 mg, duas vezes ao dia, a voluntários sadios, a $C_{máx}$ média foi de 6,76 mcg/mL. A meia-vida de eliminação plasmática média após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, foi de aproximadamente 21 horas.

Uso com outras drogas antiepiléticas (AEDs)
O uso concomitante de topiramato, em doses múltiplas de 100 a 400 mg, duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina, demonstrou aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas do topiramato.

Populações especiais
Insuficiência Renal
As depurações plasmática e renal do topiramato diminuíram em pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min). Como resultado, concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio mais elevadas são esperadas para uma determinada dose de topiramato administrada, em pacientes com insuficiência renal, em comparação às obtidas em pacientes com função renal normal. Adicionalmente, pacientes com insuficiência renal irão necessitar de um tempo maior para atingir o estado de equilíbrio em cada dose. Em pacientes com insuficiência renal moderada e severa, é recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").
O topiramato pode ser removido do plasma, com eficácia, por hemodiálise. Um período prolongado de hemodiálise pode provocar queda da concentração de topiramato a níveis abaixo dos necessários para manter o efeito contra as crises. Para evitar quedas rápidas na concentração plasmática de topiramato durante a hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato pode ser requerida. O ajuste real deve levar em consideração: 1) a duração do período de diálise, 2) a taxa de depuração do sistema de diálise a ser utilizado, e 3) a depuração renal efetiva de topiramato no paciente em diálise.

Idosos
A depuração plasmática do topiramato permanece inalterada em indivíduos idosos, na ausência de doença renal subjacente.

Insuficiência Hepática
A depuração plasmática do topiramato diminuiu numa média de 26% em pacientes com insuficiência hepática moderada a severa. Portanto, o topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Crianças de até 12 anos de idade
A farmacocinética do topiramato é linear tanto em crianças, como em adultos em terapia "add on", com taxa de depuração independente da dose e concentrações plasmáticas de equilíbrio com aumentos proporcionais à dose. No entanto, crianças têm depuração mais elevada e meia-vida de eliminação mais curta. Consequentemente, concentrações plasmáticas de topiramato para a mesma dose em mg/kg podem ser menores em crianças comparadas às obtidas em adultos. Assim como em adultos, drogas antiepilépticas indutoras de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio.

Propriedades Farmacodinâmicas
O topiramato é classificado como monossacarídeo sulfamato-substituído. O mecanismo preciso pelo qual o topiramato exerce seus efeitos anticonvulsivante e na profilaxia da enxaqueca é desconhecido. Estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em cultura de neurônios identificaram três propriedades que podem contribuir para a eficácia antiepiléptica do topiramato. Potenciais de ação provocados repetidamente pela despolarização contínua de neurônios foram bloqueados temporariamente pelo topiramato, sugerindo um bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem. O topiramato aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa receptores $GABA_A$ e aumenta a capacidade do GABA de induzir o influxo de íons cloreto, sugerindo que o topiramato potencializa a atividade desse neurotransmissor inibitório.
Este efeito não foi bloqueado pelo flumazenil, um antagonista benzodiazepínico e o topiramato não aumentou a duração da abertura do canal, o que o diferencia de barbitúricos que modulam receptores $GABA_A$.
Como o perfil antiepiléptico do topiramato difere acentuadamente do das benzodiazepinas, ele pode modular um subtipo do receptor $GABA_A$ insensível à benzodiazepina. O topiramato antagoniza a capacidade do cainato em ativar o subtipo AMPA/cainato (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propiônico) do receptor aminoácido excitatório (glutamato), mas não exerce nenhum efeito aparente na atividade do N-metil-D-aspartato (NMDA) no subtipo de receptor NMDA. Estes efeitos do topiramato são dependentes da concentração, em uma faixa de 1 mcM a 200 mcM, com atividade mínima observada entre 1 mcM e 10 mcM.
Além disso, o topiramato inibe algumas isoenzimas da anidrase carbônica. Este efeito farmacológico é muito mais fraco do que o da acetazolamida, um conhecido inibidor da anidrase carbônica, e não é considerado um componente importante da atividade antiepiléptica do topiramato.

Em estudos experimentais, o topiramato apresenta atividade anticonvulsivante em ratos e camundongos, em crises induzidas por eletrochoque máximo, e é eficaz em modelos de epilepsia em roedores (MES), que incluem crises tônicas e crises semelhantes a crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea (SER), e crises tônico-clônicas induzidas em ratos por abrasamento da amígdala ou isquemia global. O topiramato é apenas discretamente eficaz no bloqueio de crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, um antagonista de receptor $GABA_A$.
Estudos realizados em camundongos submetidos à administração concomitante de topiramato e carbamazepina ou fenobarbital demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a associação com fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em estudos clínicos bem controlados de uso adicional, não foi verificada nenhuma correlação entre concentrações plasmáticas de vale do topiramato e sua eficácia clínica. Não há evidência de tolerância em humanos.
Para a monoterapia em pacientes recém diagnosticados com epilepsia ou para conversão à monoterapia em pacientes com epilepsia, a ação terapêutica foi observada dentro de duas semanas de tratamento.
Na terapia adjuvante em adultos e crianças com convulsões parciais ou generalizadas tônico-clônicas, a ação terapêutica foi observada nas primeiras quatro semanas de tratamento.
Para a profilaxia de enxaqueca em adultos, a ação terapêutica foi observada dentro do primeiro mês após início do tratamento.

Dados pré-clínicos de segurança
A exposição aguda e em longo prazo ao topiramato foi bem tolerada em camundongos, ratos, cães e coelhos. Hiperplasia das células epiteliais gástricas foi observada apenas em roedores e foi reversível em ratos após 9 semanas sem tratamento.

Carcinogenicidade e mutagenicidade
Os tumores de músculo liso originados na bexiga urinária foram observados apenas em camundongos (doses orais até 300 mg/kg por 21 meses) e parecem ser exclusivos para a espécie. Uma vez que não existe contraprova em humanos, eles não foram considerados clinicamente relevantes. Tais achados não ocorreram no estudo de carcinogenicidade em ratos (doses orais até 120 mg/kg/dia por 24 meses). Outros efeitos toxicológicos e patológicos do topiramato observados nestes estudos podem estar relacionados com a indução fraca de enzimas de metabolização de drogas ou inibição fraca da anidrase carbônica.
Em uma bateria de testes de mutagenicidade “in vitro” e “in vivo”, o topiramato não demonstrou potencial genotóxico.

Fertilidade
Apesar da toxicidade materna e paterna com apenas 8 mg/kg/dia, nenhum efeito foi observado sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas com até 100 mg/kg/dia.

Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento
Em estudos pré-clínicos, o topiramato apresentou efeitos teratogênicos nas espécies estudadas (camundongos, ratos e coelhos). Em camundongos, os pesos e a ossificação dos fetos foram reduzidos com 500 mg/kg/dia em associação com toxicidade materna. Os números gerais de malformação fetal em camundongo estavam aumentados para todos os grupos tratados com o fármaco (20, 100 e 500 mg/kg/dia), mas nenhuma diferença significante ou relação dose-resposta foram observadas para as malformações globais ou específicas, sugerindo que outros fatores, tais como toxicidade materna, podem estar envolvidos.
Em ratos, toxicidade materna e embriofetal (pesos reduzidos e/ou ossificação do esqueleto) relacionada à dose foram observadas para 20 mg/kg/dia com efeitos teratogênicos (defeitos de membros e dedos) em 400 mg/kg/dia e acima. Em coelhos, toxicidade materna relacionada à dose foi observada com 10 mg/kg/dia, com toxicidade embriofetal (letalidade aumentada) com 35 mg/kg/dia e efeitos teratogênicos (malformações de costela e vertebral) com 120 mg/kg/dia.
Os efeitos teratogênicos observados em ratos e coelhos foram semelhantes àqueles observados com inibidores da anidrase carbônica, os quais não foram associados à malformação em humanos. Os efeitos sobre o crescimento também foram indicados pelos pesos menores ao nascimento e durante a lactação para filhotes de ratas tratadas com 20 ou 100 mg/kg/dia durante a gestação e a lactação. Em ratos, o topiramato cruza a barreira placentária.
Em ratos jovens, a administração oral diária de topiramato em doses até 300 mg/kg/dia durante o período de desenvolvimento correspondendo à infância e adolescência resultou em toxicidade semelhante àquela em animais adultos (consumo reduzido de ração com ganho de peso reduzido, hipertrofia hepatocelular centrolobular e hiperplasia urotelial leve na bexiga urinária). Não houve efeitos relevantes sobre o crescimento (tíbia) ou densidade mineral (fêmur) de ossos longos, desenvolvimento pré-desmame e reprodutivo, desenvolvimento neurológico (incluindo avaliações da memória e do aprendizado), acasalamento e fertilidade ou parâmetros de histerotomia.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula do produto. Não deve ser administrado durante a gravidez **(categoria D).**
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Interrupção do tratamento com topiramato

Nos pacientes com ou sem histórico de crises epilépticas ou epilepsia, as drogas antiepilépticas incluindo o topiramato devem ser gradativamente descontinuadas, para minimizar a possibilidade de crises epilépticas ou aumento da frequência de crises epilépticas.

Em estudos clínicos, as doses diárias foram diminuídas em intervalos semanais de 50 a 100 mg em adultos com epilepsia e 25 a 50 mg em adultos recebendo topiramato em doses de até 100 mg/dia para a profilaxia da enxaqueca. Em estudos clínicos em crianças, topiramato foi retirado gradualmente por um período de 2 a 8 semanas. Nas situações onde a retirada rápida de topiramato é por solicitação médica, é recomendada monitoração apropriada.

Insuficiência renal

A principal via de eliminação do topiramato inalterado e seus metabólitos é através dos rins. A eliminação pelos rins é dependente da função renal e independe da idade. Pacientes com insuficiência renal moderada ou severa podem levar de 10 a 15 dias para atingir as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, em comparação com o período de 4 a 8 dias, observado em pacientes com função renal normal.

Em todos os pacientes, a titulação da dose deverá ser orientada pelo resultado clínico (isto é, controle das crises, evitando efeitos colaterais), considerando-se que pacientes sabidamente portadores de insuficiência renal poderão precisar de um tempo mais longo para alcançar o estado de equilíbrio, a cada dose (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR - Populações especiais, Insuficiência renal e Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal").

Hidratação

Oligo-hidrose (diminuição da transpiração) e anidrose foram reportadas em associação com o uso de topiramato. Diminuição da transpiração e hipertermia (aumento da temperatura corpórea) podem ocorrer especialmente em crianças jovens expostas a altas temperaturas ambientais (vide "REAÇÕES ADVERSAS").

Hidratação adequada durante o uso de topiramato é muito importante. A hidratação pode reduzir o risco de nefrolitíase (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Nefrolitíase"). Hidratação apropriada antes e durante atividades como exercícios físicos ou exposição a temperaturas elevadas pode reduzir o risco de eventos adversos relacionados ao calor (vide "REAÇÕES ADVERSAS").

Transtornos do humor / Depressão

Um aumento na incidência de transtornos do humor e depressão tem sido observado durante o tratamento com topiramato.

Ideação suicida / suicídio

Fármacos antiepilépticos, inclusive topiramato, aumentam o risco de pensamentos ou comportamento suicidas em pacientes que utilizam estes fármacos para qualquer indicação. Uma metanálise de estudos randomizados, controlados por placebo, com medicamentos antiepilépticos mostrou um aumento do risco de ideação e comportamento suicida (0,43% em medicamentos antiepilépticos versus 0,24% com placebo). O mecanismo para este risco não é conhecido.

Em estudos clínicos duplo-cegos, eventos relacionados ao suicídio (ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio) ocorreram com frequência de 0,5% nos pacientes tratados com topiramato (46 dos 8652 pacientes tratados) comparado com 0,2% dos pacientes tratados com placebo (8 entre 4025 pacientes tratados). Um caso de suicídio foi relatado em paciente tratado com topiramato em estudo duplo-cego para transtorno bipolar.

Os pacientes devem ser monitorados para os sinais de ideação e comportamento suicida e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e quando apropriado os cuidadores do paciente) devem ser avisados a procurar imediatamente cuidado médico quando aparecerem sintomas de ideação ou comportamento suicida.

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves [síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)] foram relatadas em pacientes utilizando topiramato. A maioria dos casos ocorreram em pacientes utilizando concomitantemente outros medicamentos conhecidamente associados à SSJ e NET. Houve, também, vários casos em pacientes recebendo monoterapia. Recomenda-se que os pacientes sejam informados sobre os sinais de reações cutâneas graves. Caso haja suspeita de SSJ ou NET, o tratamento com topiramato deve ser descontinuado.

Nefrolitíase

Alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição à nefrolitíase, podem ter risco aumentado de formação de cálculo renal e sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal e dor em flanco. Fatores de risco de nefrolitíase incluem antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitíase e hipercalciúria (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Acidose metabólica e sequelas"). Nenhum desses fatores de risco pode antecipar com certeza a formação de cálculo durante tratamento com topiramato. Além disso, pacientes utilizando outros medicamentos associados à possibilidade de ocorrência de nefrolitíase podem ter um risco aumentado (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Outras Formas de Interação, Agentes que predispõem à nefrolitíase").

Insuficiência hepática
O topiramato deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que a depuração do topiramato pode estar reduzida neste grupo de pacientes (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR - Populações especiais, Insuficiência hepática e Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência hepática").

Síndrome da miopia aguda associada com glaucoma agudo de ângulo fechado secundário
Uma síndrome consistindo de miopia aguda associada com glaucoma de ângulo fechado secundário tem sido relatada em pacientes em uso de topiramato. Os sintomas incluem início agudo de redução da acuidade visual e/ou dor ocular. Achados oftalmológicos podem incluir alguns ou todos os seguintes: miopia, midríase, redução da câmara anterior, hiperemia ocular (vermelhidão), descolamento da coroide, descolamento do epitélio pigmentado da retina, estrias maculares e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada com efusão supraciliar resultando no deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma de ângulo fechado secundário. Os sintomas ocorrem, caracteristicamente, no primeiro mês após do início do tratamento com topiramato. Ao contrário do glaucoma de ângulo fechado primário, que é raro em pessoas com menos de 40 anos, o glaucoma de ângulo fechado secundário associado com topiramato tem sido relatado tanto em pacientes pediátricos como adultos. O tratamento inclui a interrupção do topiramato, o mais rápido possível de acordo com a avaliação do médico, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. Estas medidas geralmente resultam na redução da pressão intraocular.
Elevada pressão intraocular de qualquer etiologia, se não for tratada, pode acarretar em graves sequelas, incluindo perda permanente da visão.

Alterações no campo visual
Alterações no campo visual têm sido relatadas em pacientes que receberam topiramato, independente da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, a maioria destas alterações foram reversíveis após a interrupção do tratamento com topiramato. Se ocorrerem problemas visuais durante qualquer momento do tratamento com topiramato, deve-se considerar a possibilidade de interromper o tratamento.

Acidose metabólica e sequelas
Hipercloremia, hiato não aniônico, acidose metabólica (isto é, redução do bicarbonato sérico abaixo do intervalo de referência normal na ausência de alcalose respiratória) estão associados ao tratamento com topiramato. Esta redução no bicarbonato sérico está relacionada ao efeito inibitório do topiramato na anidrase carbônica renal. A redução no bicarbonato ocorre geralmente no início do tratamento, mas pode ocorrer ao longo da duração do tratamento. Estas reduções são usualmente leves a moderadas (redução média de 4 mmol/L em doses de 100 mg/dia ou acima em adultos e aproximadamente 6 mg/kg/dia em pacientes pediátricos). Os pacientes raramente apresentaram redução a valores menores que 10 mmol/L. As condições ou terapias que predispõem a acidose (como doença renal, distúrbios respiratórios severos, "status epilepticus", diarreia, cirurgia, dieta cetogênica, ou alguns fármacos) podem ser aditivas aos efeitos do topiramato na redução do bicarbonato.
A acidose metabólica crônica não tratada pode aumentar o risco de nefrolitíase ou nefrocalcinose (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Nefrolitíase"). Acidose metabólica crônica em pacientes pediátricos pode reduzir as taxas de crescimento. O efeito do topiramato no crescimento e sequela relativa aos ossos não foi avaliado sistematicamente em pacientes adultos. Um estudo aberto, de 1 ano, em pacientes pediátricos com idade de 6 a 15 anos, incluindo 63 pacientes com epilepsia de início recente ou novo foi conduzido para avaliar os efeitos do topiramato (28 indivíduos) versus levetiracetam no crescimento, desenvolvimento e mineralização óssea. Crescimento contínuo foi observado em ambos os grupos de tratamento, mas o grupo do topiramato mostrou reduções estatisticamente significantes na alteração anual média, em relação à linha de base, no peso corporal e na densidade mineral óssea comparado com o grupo do levetiracetam. Tendência similar também foi observada para altura e velocidade de crescimento, mas não foram estatisticamente significantes. As alterações relacionadas ao crescimento não foram clinicamente significativas nem limitantes do tratamento. Outros fatores de confusão não podem ser excluídos. Dependendo das condições de base, recomenda-se avaliação adequada, incluindo níveis de bicarbonato sérico, durante o tratamento com topiramato. Se a acidose metabólica ocorrer e persistir, deve-se considerar redução da dose ou interrupção do topiramato (usando redução gradual da dose).

Hiperamonemia e encefalopatia
Hiperamonemia com ou sem encefalopatia foi relatada no tratamento com topiramato (vide "REAÇÕES ADVERSAS").
O risco para hiperamonemia com topiramato parece estar relacionado à dose. A hiperamonemia foi relatada com mais frequência quando o topiramato foi utilizado concomitantemente ao ácido valproico (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Os sintomas clínicos de encefalopatia hiperamonêmica muitas vezes incluem alterações agudas no nível de consciência e/ou da função cognitiva com letargia. Na maioria dos casos, a encefalopatia hiperamonêmica desaparece com a descontinuação do tratamento. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicável, ou alterações no estado mental associadas à monoterapia com topiramato ou como terapia adicional, recomenda-se considerar a encefalopatia hiperamonêmica e a medição dos níveis de amônia.

Suplementação nutricional
A suplementação da dieta ou o aumento da ingestão de alimentos deve ser considerado se o paciente apresentar perda de peso durante o tratamento com topiramato.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O topiramato age sobre o sistema nervoso central, podendo produzir sonolência, tontura ou outros sintomas relacionados. Isto pode causar distúrbios visuais e/ou visão turva. Tais reações adversas podem ser potencialmente perigosas para pacientes dirigindo veículos ou operando máquinas, particularmente até que se conheça a reação individual do paciente ao fármaco.

Gravidez (Categoria D) e Lactação
- Mulheres com potencial para engravidar
O topiramato pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Existe um risco aumentado de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associado ao uso de medicamentos antiepilépticos, incluindo o topiramato.
O topiramato só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

- Uso durante a gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade relacionada à reprodução (vide "Dados pré-clínicos de segurança - Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento"). Em ratos, o topiramato atravessou a barreira placentária. Em humanos, o topiramato atravessa a placenta e concentrações similares foram relatadas no cordão umbilical e no sangue materno.
Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com topiramato em gestantes.
O topiramato pode causar dano fetal quando administrado em gestantes. Dados de registros de gravidez indicam que lactentes expostos ao topiramato "in utero" têm um risco aumentado de malformações congênitas (como por exemplo, defeitos craniofaciais, tais como lábio leporino, hipospádia e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais). Isto foi relatado em monoterapia com topiramato e em regimes politerápicos no qual topiramato fazia parte.
Além disso, dados de outros estudos indicam que, em comparação com a monoterapia, há um risco aumentado de efeitos teratogênicos associados ao uso de drogas antiepilépticas (AEDs) em terapia associada. O risco foi observado com todas as doses e os efeitos foram relatados como dependentes da dose. Em mulheres tratadas com topiramato que tiveram um filho com malformação congênita, parece haver maior risco de malformações em gestações subsequentes quando expostas ao topiramato. Existe maior risco de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associados ao uso de medicamentos antiepilépticos, incluindo o topiramato.
Comparado com o grupo referência que não toma medicamentos antiepilépticos, os dados registrados para a monoterapia com topiramato demonstraram uma maior prevalência de nascidos com baixo peso (< 2500 gramas). Um registro sobre gravidez relatou um aumento da frequência de crianças que eram muito pequenas para a idade gestacional (PIG; definido como peso de nascimento abaixo do percentil 10 corrigido para a sua idade gestacional, estratificado por sexo) entre aquelas expostas ao topiramato em monoterapia "in utero". PIG foi observado em todas as doses e é dose-dependente. A prevalência de PIG é maior em mulheres que receberam doses mais elevadas de topiramato durante a gravidez. Além disso, a prevalência de PIG em mulheres que continuaram a usar topiramato no final da gravidez é maior em comparação com mulheres que pararam de usar antes do terceiro trimestre. As consequências em longo prazo nos achados de PIG não puderam ser determinadas. Uma relação causal para o baixo peso de nascimento e PIG não foi estabelecida.
O topiramato deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. Ao tratar e aconselhar mulheres em idade reprodutiva o médico deve pesar os benefícios da terapia contra os riscos potenciais e considerar opções terapêuticas alternativas. Se este medicamento está sendo usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser advertida sobre os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- **Uso durante a lactação**

O topiramato é eliminado no leite de ratas. A excreção do topiramato no leite humano não foi avaliada em estudos controlados. A observação em um número limitado de pacientes sugere uma excreção extensa do topiramato no leite. Diarreia e sonolência têm sido relatadas em bebês amamentados cujas mães recebem tratamento com topiramato. Portanto, deve-se decidir entre evitar a amamentação ou descontinuar o tratamento com a droga, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do medicamento para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para o proposto nesta seção, uma dose sem efeito é definida como uma alteração ≤ 15%.

- **Efeitos do topiramato sobre outras drogas antiepilépticas**

A associação de topiramato a outras drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) não afeta suas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, exceto, ocasionalmente, em alguns pacientes, em que a adição de topiramato à fenitoína poderá resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína. Isto se deve possivelmente à inibição de uma isoforma específica de uma enzima polimórfica (CYP2C19). Consequentemente deverá ser realizada monitorização do nível plasmático de fenitoína em qualquer paciente em tratamento com fenitoína que apresente sinais ou sintomas clínicos de toxicidade.
Um estudo de interação farmacocinética em pacientes com epilepsia demonstrou que a associação do topiramato à lamotrigina não apresentou efeito na concentração plasmática de lamotrigina no estado de equilíbrio com doses de topiramato de 100 a 400 mg/dia. Além disso, a concentração plasmática de topiramato no estado de equilíbrio não sofreu alteração durante ou após a retirada do tratamento com lamotrigina (dose média de 327 mg/dia).

- **Efeitos de outras drogas antiepilépticas sobre topiramato**

A fenitoína e a carbamazepina diminuem as concentrações plasmáticas do topiramato. A adição ou descontinuação da fenitoína ou da carbamazepina ao tratamento com topiramato poderá requerer um ajuste de dose deste último. A titulação da dose deverá ser realizada de acordo com o efeito clínico. Tanto a adição quanto a retirada do ácido valproico não produzem mudanças clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas de topiramato e, portanto, não exigem ajuste da dose do topiramato. Os resultados destas interações estão resumidos na tabela a seguir.

AED coadministrada	Concentração da AED	Concentração de topiramato
fenitoína	↔**	↓ (48%)
carbamazepina (CBZ)	↔	↓ (40%)
ácido valproico	↔	↔
lamotrigina	↔	↔
fenobarbital	↔	NE
primidona	↔	NE

↔ = sem efeito sobre as concentrações plasmáticas (alteração $\leq$ 15%).
** = concentrações plasmáticas aumentadas em alguns pacientes.
↓ = diminuição das concentrações plasmáticas.
NE = não estudado.
AED = droga antiepiléptica.

- **Outras interações medicamentosas**

digoxina: Em um estudo de dose única, a administração concomitante de topiramato provocou uma redução de 12% na área sob a curva de concentração plasmática (ASC) da digoxina. A importância clínica desta observação não foi determinada. Quando o topiramato for associado ou descontinuado em pacientes submetidos a tratamento com a digoxina, recomenda-se atenção à monitoração rotineira e cuidadosa das concentrações séricas de digoxina.

anticoncepcionais orais: Em um estudo de interação farmacocinética em voluntárias sadias, com administração concomitante de contraceptivo oral combinado contendo 1 mg de noretindrona (NET) e 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado isoladamente nas doses de 50 a 200 mg/dia, não foi associado a alterações estatisticamente significantes na exposição média (ASC) em ambos os componentes do contraceptivo oral. Em outro estudo, a exposição ao etinilestradiol apresentou redução estatisticamente significante com doses de 200, 400 e 800 mg/dia (18%, 21% e 30% respectivamente) quando administrado como terapia adicional em pacientes em uso de ácido valproico. Em ambos os estudos, topiramato (50 mg/dia a 800 mg/dia) não afetou significantemente a exposição à noretindrona. Embora, nas doses entre 200-800 mg/dia tenha havido uma redução dose-dependente na exposição ao etinilestradiol, nas doses de 50-200 mg/dia, não houve alteração dose-dependente significativa na exposição ao etinilestradiol.
A significância clínica das alterações observadas não é conhecida. A possibilidade de redução da eficácia do contraceptivo e aumento no sangramento de escape deve ser considerada em pacientes em uso de contraceptivos orais combinados e topiramato. Deve-se solicitar a pacientes em uso de contraceptivos orais contendo estrogênios que relatem qualquer alteração em seus padrões menstruais. A eficácia contraceptiva pode ser reduzida, mesmo na ausência de sangramento de escape.

lítio: Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (18% para ASC) na exposição sistêmica para o lítio durante a administração concomitante com topiramato 200 mg/dia. Nos pacientes com transtorno bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada durante o tratamento com topiramato em doses de 200 mg/dia; entretanto, foi observado aumento na exposição sistêmica (26% para ASC) depois de doses do topiramato de até 600 mg/dia. Os níveis do lítio devem ser monitorados quando coadministrados com topiramato.

risperidona: Os estudos de interação droga-droga conduzidos sob condições de dose única e múltipla em voluntários saudáveis e em pacientes com transtorno bipolar atingiram resultados similares. Quando administrado concomitantemente com topiramato em doses escalonadas de 100, 250 e 400 mg/dia houve uma redução na exposição sistêmica (16% e 33% para ASC no estado de equilíbrio nas doses de 250 e 400 mg/dia, respectivamente) de

risperidona (administrada em doses variando de 1 a 6 mg/dia). Alterações mínimas na farmacocinética do total de partes ativas (risperidona mais 9-hidróxirisperidona) e nenhuma alteração para 9-hidróxirisperidona foram observadas. Não houve mudança clinicamente significativa na exposição sistêmica do total de partes ativas da risperidona ou do topiramato; portanto, não é provável que esta interação tenha significância clínica.

hidroclorotiazida (HCTZ): Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da hidroclorotiazida (25 mg a cada 24 horas) e do topiramato (96 mg a cada 12 horas) quando administrados isolados ou concomitantemente. Os resultados deste estudo indicaram que a $C_{máx}$ do topiramato aumentou 27% e a ASC aumentou 29% quando a hidroclorotiazida foi associada ao topiramato. A significância clínica desta alteração é desconhecida. A associação de hidroclorotiazida ao tratamento com topiramato pode precisar de um ajuste da dose do topiramato. A farmacocinética da hidroclorotiazida no estado de equilíbrio não foi influenciada significativamente pela administração concomitante do topiramato. Os resultados laboratoriais clínicos indicaram redução no potássio sérico após administração do topiramato ou da hidroclorotiazida, sendo maior quando a hidroclorotiazida e o topiramato foram administrados em combinação.

metformina: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética da metformina e do topiramato no estado de equilíbrio no plasma quando a metformina foi administrada isolada e quando a metformina e o topiramato foram administrados simultaneamente. Os resultados do estudo indicaram que a $C_{máx}$ média e a $ASC_{0\text{-}12\ h}$ média da metformina aumentaram em 18% e 25%, respectivamente, enquanto que a depuração média diminuiu 20% quando a metformina foi coadministrada com topiramato. O topiramato não afetou o $T_{máx}$ da metformina. A significância clínica do efeito do topiramato na farmacocinética da metformina não está clara. A depuração plasmática oral do topiramato parece ser reduzida quando administrado com metformina. A extensão da alteração na depuração é desconhecida. A significância clínica do efeito da metformina na farmacocinética do topiramato não está clara. Quando topiramato é administrado ou retirado em pacientes tratados com metformina, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira para um controle adequado do diabetes.

pioglitazona: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio do topiramato e da pioglitazona quando administrados isolada ou concomitantemente. Uma redução de 15% na $ASC_{t,\ ss}$ de pioglitazona sem alteração na $C_{máx,\ ss}$ foi observada. Este achado não foi estatisticamente significante. Além disso, reduções de 13% na $C_{máx,\ ss}$ e de 16% na $ASC_{t,\ ss}$ do hidróxi-metabólito ativo foram observadas, assim como uma redução de 60% tanto na $C_{máx,\ ss}$ como na $ASC_{t,\ ss}$ do ceto-metabólito ativo foram observadas. A significância clínica destes achados é desconhecida. Quando topiramato é associado ao tratamento com pioglitazona ou pioglitazona é associada ao tratamento com topiramato, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira dos pacientes para um controle adequado do diabetes.

gliburida: Um estudo de interação droga-droga conduzido nos pacientes com diabetes tipo 2 avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da gliburida (5 mg/dia) isolada e concomitantemente com topiramato (150 mg/dia). Houve uma redução de 25% na ASC_{24h} da gliburida durante a administração do topiramato. A exposição sistêmica dos metabólitos ativos, 4-trans-hidróxi-gliburida (M1) e 3-cis-hidróxi-gliburida (M2), também foram reduzidas em 13% e 15%, respectivamente. A farmacocinética no estado de equilíbrio do topiramato não foi afetada pela administração concomitante da gliburida. Quando o topiramato é adicionado à terapia da gliburida ou a gliburida é adicionada a terapia do topiramato, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira dos pacientes para um controle adequado do diabetes.

Interação com álcool e depressores do SNC:
Não houve avaliação nos estudos clínicos, da administração concomitante de topiramato e álcool ou outras drogas depressoras do SNC. Recomenda-se que topiramato não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas ou com outros medicamentos depressores do SNC.

- **Outras formas de interação:**

Agentes que predispõem à nefrolitíase: O topiramato pode aumentar o risco de nefrolitíase em pacientes em uso concomitante de outros agentes que predispõem à nefrolitíase. Durante o tratamento com topiramato, tais agentes deverão ser evitados, uma vez que eles criam um ambiente fisiológico que aumenta o risco de formação de cálculo renal.

ácido valproico: A administração concomitante do topiramato e do ácido valproico foi associada com hiperamonemia com ou sem encefalopatia nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isolada. Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais cessaram com a descontinuação de uma ou outra droga (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "REAÇÕES ADVERSAS"). Esta reação adversa não é devido a uma interação farmacocinética. Hipotermia, definida como queda não intencional da temperatura corpórea para < 35º C, foi relatada em associação com o uso concomitante de topiramato e ácido valproico (VPA), ambos em conjunto com hiperamonemia e na ausência de hiperamonemia. Esse evento adverso em pacientes usando concomitantemente topiramato e valproato pode ocorrer após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato.

Medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K
Respostas diminuídas do Tempo de Protrombina / Razão Normalizada Internacional (TP / RNI) foram relatadas após administração concomitante de topiramato com medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K. Monitore cuidadosamente a RNI durante administração concomitante de terapia com topiramato e medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K.

Estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética: Estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a farmacocinética potencial da interação medicamentosa entre o topiramato e outros agentes. As alterações na $C_{máx}$ ou na ASC, como resultado das interações, estão descritas a seguir. A segunda coluna (concentração do fármaco concomitante) descreve o que acontece com a concentração do fármaco concomitante listado na primeira coluna quando topiramato é associado. A terceira coluna (concentração do topiramato) menciona como a coadministração do fármaco listado na primeira coluna modifica a concentração do topiramato.

Resumo dos resultados dos estudos clínicos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética

Fármaco concomitante	Concentração do fármaco concomitante[a]	Concentração do topiramato[a]
amitriptilina	↔ 20% de aumento na $C_{máx}$ e na ASC do metabólito nortriptilina	NE
di-hidroergotamina (oral e subcutânea)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% de aumento na ASC do metabólito reduzido	NE
propranolol	↔ 17% de aumento na $C_{máx}$ para 4-hidróxipropranolol (50 mg de topiramato a cada 12 horas)	9% e 16% de aumento na $C_{máx}$, 9% e 17% de aumento na ASC (40 mg e 80 mg de propranolol a cada 12 horas, respectivamente)
sumatriptana (oral e subcutâneo)	↔	NE
pizotifeno	↔	↔
diltiazem	25% de diminuição na ASC do diltiazem e 18% de diminuição na DEA, e ↔ para DEM*	20% de aumento na ASC
venlafaxina	↔	↔
flunarizina	16% de aumento na ASC (50 mg de topiramato a cada 12 horas)[b]	↔

[a] = Os valores % são as variações na média da $C_{máx}$ ou ASC do tratamento em relação à monoterapia.
↔ = sem efeito sobre a $C_{máx}$ e ASC (alteração ≤ 15%) do componente originário.
NE = não estudado.
*DEA = Des acetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem.
[b] = A ASC da flunarizina aumentou 14% em indivíduos com uso isolado de flunarizina. O aumento na exposição pode ser atribuído ao acúmulo durante o estado de equilíbrio.

Interação com alimentos
O topiramato pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

Características físicas e organolépticas:
Comprimido revestido de 25 mg na cor amarela, circular, biconvexo e monossectado.
Comprimido revestido de 50 mg na cor amarela, circular e biconvexo.
Comprimido revestido de 100 mg na cor amarela, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para o controle ideal, tanto em adultos como em crianças, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa, seguida de titulação até uma dose eficaz.
O topiramato está disponível em comprimidos. Recomenda-se não partir os comprimidos.
Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de topiramato para otimizar o tratamento com topiramato. Raramente, o tratamento concomitante com fenitoína poderá exigir o ajuste de dose da fenitoína para que resultados clínicos ótimos sejam alcançados. A adição ou retirada da fenitoína e da carbamazepina do tratamento coadjuvante com topiramato poderá exigir o ajuste da dose do topiramato. O topiramato pode ser administrado com ou sem alimentos.

- **Tratamento adjuvante em epilepsia**

Adultos
A dose mínima eficaz é 200 mg ao dia. Em geral, a dose total diária varia de 200 mg a 400 mg, dividida em duas tomadas. Alguns pacientes eventualmente poderão necessitar de doses de até 1600 mg por dia, que é a dose máxima. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose baixa, seguida por uma titulação da dose até que se chegue à dose adequada.
O tratamento deve ser iniciado com 25 a 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ou 2 semanas, a dose deverá ser aumentada de 25 a 50 mg/dia e dividida em duas tomadas. A titulação da dose deverá ser orientada pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária.
Essas recomendações posológicas se aplicam a todos os pacientes adultos, incluindo idosos, desde que não haja doença renal subjacente (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – insuficiência renal"). Porém, nos pacientes sob tratamento com hemodiálise, há necessidade de uma dose suplementar.

Crianças acima de 2 anos de idade
A dose total diária de topiramato recomendada para crianças é de 5 a 9 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. A titulação deve ser iniciada com 25 mg (ou menos, baseado na faixa de 1 a 3 mg/kg/dia) administrados à noite, durante a primeira semana. Posteriormente, a dose deve ser aumentada em 1 a 3 mg/kg/dia (dividida em duas tomadas), à intervalos de 1 ou 2 semanas, até alcançar uma resposta clínica ótima. A titulação de dose deve ser orientada pela resposta clínica.
Doses diárias de até 30 mg/kg/dia foram bem toleradas nos estudos realizados.

- **Monoterapia em epilepsia**

Quando drogas antiepilépticas (AEDs) concomitantes são retiradas a fim de manter o tratamento com topiramato em monoterapia, deve-se considerar os efeitos que isto pode ter sobre o controle das crises convulsivas. Exceto por razões de segurança que exijam uma retirada abrupta das outras drogas antiepilépticas, recomenda-se a descontinuação gradual com redução de aproximadamente um terço da dose a cada 2 semanas (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Interrupção do tratamento com topiramato).
Quando fármacos indutores enzimáticos são retirados, os níveis plasmáticos de topiramato irão aumentar. Uma diminuição da dose de topiramato pode ser necessária, se for clinicamente indicado.

Adultos
A titulação da dose deve ser iniciada com 25 mg, administrado à noite, por uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 ou 50 mg ao dia, a intervalos de 1 ou 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de titulação, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade de titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.
Em adultos, a dose alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia é de 100 mg/dia e a dose diária máxima recomendada é 500 mg. Alguns pacientes com formas refratárias de epilepsia toleraram doses de 1000 mg/dia de topiramato em monoterapia. Estas recomendações aplicam-se a todos os adultos, incluindo idosos sem doença renal subjacente.

Crianças acima de 2 anos de idade
Em crianças acima de 2 anos de idade a dose inicial varia de 0,5 a 1 mg/kg, à noite, durante uma semana. A seguir a dose deve ser aumentada em 0,5 a 1 mg/kg/dia à intervalos de 1 a 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se a criança for incapaz de tolerar o esquema de titulação da dose, aumentos menores ou intervalos maiores entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade da titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.
A dose alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia em crianças é de 3 a 6 mg/kg/dia. Crianças com crises de início parcial de diagnóstico recente receberam doses de até 500 mg/dia.

- **Enxaqueca**

Adultos
O tratamento deve ser iniciado com 25 mg à noite durante 1 semana. A dose deve então ser aumentada em 25 mg/dia, uma vez por semana. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de gradação, intervalos maiores entre os ajustes de dose podem ser usados.

A dose total diária de topiramato recomendada na profilaxia de enxaqueca é 100 mg/dia, divididos em duas tomadas. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose diária total de 50 mg. Pacientes receberam dose diária total de até 200 mg/dia. A dose e a velocidade de gradação devem ser orientadas pelo resultado clínico (Vide "Resultados de eficácia - Estudos clínicos em enxaqueca").

Populações especiais

Insuficiência renal
Pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min) podem necessitar de uma redução de dose. É recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide "Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal").
O topiramato é removido do plasma por hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato igual a aproximadamente metade da dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodiálise. Esta dose suplementar deverá ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodiálise. A dose suplementar poderá ser ajustada dependendo das características do equipamento de diálise que estiver sendo utilizado (vide "Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal").

Insuficiência hepática
O topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática (vide "Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência hepática").

Uso em idosos
Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas apenas à idade, embora a possibilidade de alterações da função renal associadas à idade deva ser considerada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Dados de estudos clínicos
A segurança de topiramato foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos composto de 4.111 pacientes (3.182 tratados com topiramato e 929 com placebo) que participaram de 20 estudos duplo-cegos e 2.847 pacientes que participaram de 34 estudos abertos, respectivamente, para o tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias, convulsões de início parcial, convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia ou enxaqueca de diagnóstico novo ou recente. As informações apresentadas neste item foram obtidas a partir de dados agrupados.
A maioria das reações adversas foi de severidade leve a moderada.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia - Pacientes adultos
As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas com incidência > 5% no intervalo de dose recomendado (200 a 400 mg/dia) em adultos em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia em ordem decrescente de frequência incluíram sonolência, tontura, fadiga, irritabilidade, perda de peso, bradipsiquismo, parestesia, diplopia, coordenação anormal, náusea, nistagmo, letargia, anorexia, disartria, visão turva, diminuição do apetite, comprometimento de memória e diarreia.

Tabela 2. Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** 200 - 400 mg/dia (N = 354) %	**topiramato** 600 - 1.000 mg/dia (N = 437) %	**Placebo** (N = 382) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição			
Anorexia	5,4	6,2	1,8
Diminuição do apetite	5,1	8,7	3,7
Transtornos Psiquiátricos			

Bradipsiquismo	8,2	19,5	3,1
Transtorno de linguagem expressiva	4,5	9,4	1,6
Estado confusional	3,1	5,0	0,8
Depressão	3,1	11,7	3,4
Insônia	3,1	6,4	4,5
Agressão	2,8	3,2	1,8
Agitação	1,7	2,3	1,3
Raiva	1,7	2,1	0,5
Ansiedade	1,7	6,6	2,9
Desorientação	1,7	3,2	1,0
Humor alterado	1,7	4,6	1,0
Transtornos do Sistema Nervoso			
Sonolência	17,8	17,4	8,4
Tontura	16,4	34,1	13,6
Parestesia	8,2	17,2	3,7
Coordenação anormal	7,1	11,4	4,2
Nistagmo	6,2	11,7	6,8
Letargia	5,6	8,0	2,1
Disartria	5,4	6,2	1,0
Comprometimento da memória	5,1	10,8	1,8
Distúrbio de atenção	4,5	11,9	1,8
Tremor	4,0	9,4	5,0
Amnésia	3,4	5,3	1,0
Distúrbio do equilíbrio	3,4	3,9	2,4
Hipoestesia	3,1	5,9	1,0
Tremor intencional	3,1	4,8	2,9
Disgeusia	1,4	4,3	0,8
Comprometimento mental	1,4	5,0	1,3
Distúrbio da fala	1,1	2,7	0,5
Distúrbios Oftalmológicos			
Diplopia	7,3	12,1	5,0
Visão turva	5,4	8,9	2,4
Distúrbio visual	2,0	1,4	0,3
Distúrbios Gastrintestinais			
Náusea	6,8	15,1	8,4
Diarreia	5,1	14,0	5,2
Dor abdominal superior	3,7	3,9	2,1
Constipação	3,7	3,2	1,8
Desconforto estomacal	3,1	3,2	1,3
Dispepsia	2,3	3,0	2,1
Boca seca	1,7	3,7	0,3
Dor abdominal	1,1	2,7	0,8
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo			
Mialgia	2,0	2,5	1,3
Espasmos musculares	1,7	2,1	0,8
Dor torácica musculoesquelética	1,1	1,8	0,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração			
Fadiga	13,0	30,7	11,8
Irritabilidade	9,3	14,6	3,7
Astenia	3,4	3,0	1,8
Distúrbio da marcha	1,4	2,5	1,3
Investigações			
Perda de peso	9,0	11,9	4,2

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em adultos é de 200 - 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia - Pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas em > 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato (2 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 3. As reações adversas com incidência > 5% no intervalo de dose recomendado (5 a 9 mg/kg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram diminuição do apetite, fadiga, sonolência, letargia, irritabilidade, distúrbio de atenção, perda de peso, agressão, erupção cutânea, comportamento anormal, anorexia, distúrbio do equilíbrio e constipação.

Tabela 3. Reações Adversas Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** (N = 104) %	**Placebo** (N = 102) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	19,2	12,7
Anorexia	5,8	1,0
Transtornos Psiquiátricos		
Agressão	8,7	6,9
Comportamento anormal	5,8	3,9
Estado confusional	2,9	2,0
Humor alterado	2,9	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Sonolência	15,4	6,9
Letargia	13,5	8,8
Distúrbio de atenção	10,6	2,0
Distúrbio do equilíbrio	5,8	2,0
Tontura	4,8	2,9
Comprometimento da memória	3,8	1,0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	4,8	1,0
Distúrbios Gastrintestinais		
Constipação	5,8	4,9
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção cutânea	6,7	5,9
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	16,3	4,9
Irritabilidade	11,5	8,8
Distúrbio da marcha	4,8	2,0
Investigações		
Perda de peso	9,6	1,0

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em crianças (2-16 anos de idade) é de 5 a 9 mg/kg/dia.

Dados dos estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia - Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 4. As reações adversas que apresentaram incidência > 5% na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, perda de peso, fadiga, anorexia, depressão, comprometimento da memória, ansiedade, diarreia, astenia, disgeusia e hipoestesia.

Tabela 4. Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** 50 mg /dia (N = 257)	**topiramato** 400 mg/dia (N = 153)

	%	%
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático		
Anemia	0,8	2,0
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Anorexia	3,5	12,4
Diminuição do apetite	2,3	2,6
Transtornos Psiquiátricos		
Depressão	4,3	8,5
Ansiedade	3,9	6,5
Bradipsiquismo	2,3	4,6
Transtorno de linguagem expressiva	3,5	4,6
Humor depressivo	0,8	2,6
Humor alterado	0,4	2,0
Alterações de humor	1,6	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	18,7	40,5
Comprometimento da memória	1,2	7,2
Disgeusia	2,3	5,9
Hipoestesia	4,3	5,2
Distúrbio do equilíbrio	1,6	3,3
Disartria	1,6	2,6
Distúrbio cognitivo	0,4	2,0
Letargia	1,2	2,0
Comprometimento mental	0,8	2,0
Comprometimento das habilidades psicomotoras	0	2,0
Sedação	0	1,3
Alteração de campo visual	0,4	1,3
Distúrbios Oftalmológicos		
Olho seco	0	1,3
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto		
Dor de ouvido	0	1,3
Zumbido	1,6	1,3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Dispneia	1,2	2,0
Rinorreia	0	1,3
Distúrbios Gastrintestinais		
Diarreia	5,4	6,5
Parestesia oral	1,2	3,3
Boca seca	0,4	2,6
Gastrite	0,8	2,6
Dor abdominal	1,2	2,0
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	2,0
Sangramento gengival	0	1,3
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção cutânea	0,4	3,9
Alopecia	1,6	3,3
Prurido	0,4	3,3
Hipoestesia facial	0,4	2,0
Prurido generalizado	0	1,3
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo		
Espasmos musculares	2,7	3,3
Artralgia	1,9	2,0

Espasmos musculares involuntários	0,4	1,3
Distúrbios Renais e Urinários		
Nefrolitíase	0	2,6
Disúria	0,8	2,0
Polaciúria	0,8	2,0
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas		
Disfunção erétil	0,8	1,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	15,2	14,4
Astenia	3,5	5,9
Irritabilidade	3,1	3,3
Investigações		
Perda de peso	7,0	17,0

A dose recomendada para monoterapia em adultos é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia - Pacientes pediátricos
As reações adversas relatadas em ≥ 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato (10 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 5. As reações adversas com incidência > 5% na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram perda de peso, parestesia, diarreia, distúrbio de atenção, pirexia e alopecia.

Tabela 5. Reações Adversas Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** 50 mg /dia (N = 77) %	**topiramato** 400 mg/dia (N = 63) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	1,3	4,8
Transtornos Psiquiátricos		
Bradipsiquismo	0	4,8
Humor alterado	1,3	4,8
Depressão	0	3,2
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	3,9	15,9
Distúrbio de atenção	3,9	7,9
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto		
Vertigem	0	3,2
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	0	3,2
Distúrbios Gastrintestinais		
Diarreia	3,9	9,5
Vômitos	3,9	4,8
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Alopecia	0	6,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Pirexia	0	6,3
Astenia	0	4,8

Investigações		
Perda de peso	7,8	20,6
Circunstâncias Sociais		
Dificuldade de aprendizado	0	3,2

A dose recomendada para monoterapia em crianças de 10 anos ou mais é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de profilaxia de enxaqueca - Pacientes adultos
As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de profilaxia de enxaqueca são apresentadas na Tabela 6. As reações adversas com incidência > 5% na dose recomendada (100 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, fadiga, náusea, diarreia, perda de peso, disgeusia, anorexia, diminuição do apetite, insônia, hipoestesia, distúrbio de atenção, ansiedade, sonolência, e transtorno de linguagem expressiva.

Tabela 6. Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Profilaxia de Enxaqueca

Classe de Sistema/ Órgão Reação Adversa	**topiramato** 50 mg/dia (N = 227) %	**topiramato** 100 mg/dia (N = 374) %	**topiramato** 200 mg/dia (N = 501) %	**Placebo** (N = 436) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição				
Anorexia	3,5	7,5	7,2	3,0
Diminuição do apetite	5,7	7,0	6,8	3,0
Transtornos Psiquiátricos				
Insônia	4,8	7,0	5,6	3,9
Ansiedade	4,0	5,3	5,0	1,8
Distúrbio de linguagem expressiva	6,6	5,1	5,2	1,4
Depressão	3,5	4,8	7,4	4,1
Humor depressivo	0,4	2,9	2,0	0,9
Estado confusional	0,4	1,6	2,0	1,1
Alterações de humor	1,8	1,3	1,0	0,2
Labilidade de afeto	0,4	1,1	0,2	0,2
Bradipsiquismo	1,8	1,1	3,4	1,4
Transtornos do Sistema Nervoso				
Parestesia	35,7	50,0	48,5	5,0
Disgeusia	15,4	8,0	12,6	0,9
Hipoestesia	5,3	6,7	7,4	1,4
Distúrbio de atenção	2,6	6,4	9,2	2,3
Sonolência	6,2	5,1	6,8	3,0
Comprometimento da memória	4,0	4,5	6,2	1,6
Amnésia	3,5	2,9	5,2	0,5
Tremor	1,3	1,9	2,4	1,4
Distúrbio do equilíbrio	0,4	1,3	0,4	0
Comprometimento mental	0,4	1,1	1,8	0,9
Distúrbios Oftalmológicos				
Visão turva	4,0	2,4	4,4	2,5
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto				
Zumbido	0,4	1,3	1,6	0,7
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais				
Dispneia	1,3	2,7	1,6	1,4
Epistaxe	0,4	1,1	0,6	0,5
Distúrbios Gastrintestinais				
Náusea	9,3	13,6	14,6	8,3
Diarreia	9,3	11,2	10,0	4,4

Boca seca	1,8	3,2	5,0	2,5
Parestesia oral	1,3	2,9	1,6	0,5
Constipação	1,8	2,1	1,8	1,4
Distensão abdominal	0	1,3	0,2	0,2
Desconforto estomacal	2,2	1,3	1,0	0,2
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	1,1	1,2	0,5
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo				
Espasmos musculares involuntários	1,8	1,3	1,8	0,7
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração				
Fadiga	15,0	15,2	19,2	11,2
Astenia	0,9	2,1	2,6	0,5
Irritabilidade	3,1	1,9	2,4	0,9
Sede	1,3	1,6	1,0	0,5
Investigações				
Perda de peso	5,3	9,1	10,8	1,4

A dose recomendada para profilaxia de enxaqueca é de 100 mg/dia.

Outros Dados de Estudos Clínicos - Pacientes Adultos

As reações adversas relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em < 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes adultos tratados com o topiramato são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Reações Adversas Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático
Leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia.

Distúrbios do Sistema Imunológico
Hipersensibilidade.

Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição
Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite, acidose metabólica, polidipsia.

Transtornos Psiquiátricos
Comportamento anormal, anorgasmia, apatia, choro, distração, distúrbio no desejo sexual, disfemia, despertar precoce, humor elevado, humor eufórico, afeto embotado, alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, hipomania, insônia inicial, ausência de fala espontânea, diminuição da libido, apatia, perda de libido, mania, insônia de manutenção, sensação orgásmica diminuída, ataque de pânico, distúrbio do pânico, reação de pânico, paranoia, perseveração, distúrbio de leitura, inquietação, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio, choro excessivo, pensamento anormal.

Transtornos do Sistema Nervoso
Ageusia, acinesia, anosmia, afasia, apraxia, aura, sensação de queimação, síndrome cerebelar, distúrbio do ritmo circadiano do sono, falta de coordenação motora, crises parciais complexas, convulsões, nível de consciência diminuída, tontura postural, hipersecreção salivar, disestesia, disgrafia, discinesia, disfasia, distonia, tremor essencial, formigamento, convulsão do tipo grande mal, hiperestesia, hipersonia, hipogeusia, hipocinesia, hiposmia, neuropatia periférica, parosmia, sono de baixa qualidade, pré-síncope, fala repetitiva, distúrbio sensorial, perda sensorial, estupor, síncope, não responsividade a estímulo.

Distúrbios Oftalmológicos
Distúrbio de acomodação, percepção de profundidade visual alterada, ambliopia, blefarospasmo, cegueira transitória, cegueira unilateral, glaucoma, lacrimação aumentada, midríase, cegueira noturna, fotopsia, presbiopia, escotoma cintilante, escotoma, acuidade visual reduzida.

Distúrbios do Ouvido e do Labirinto
Surdez, surdez neurossensorial, surdez unilateral, desconforto no ouvido, audição comprometida.

Distúrbios Cardíacos
Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitações.

Distúrbios Vasculares
Rubor, ondas de calor, hipotensão ortostática, fenômeno de Raynauds.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Disfonia, dispneia exercional, congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal.

Distúrbios Gastrintestinais
Desconforto abdominal, dor abdominal inferior, sensibilidade abdominal, hálito com odor, desconforto epigástrico, flatulência, glossodinia, hipoestesia oral, dor oral, pancreatite, hipersecreção salivar.

Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo
Anidrose, dermatite alérgica, eritema, erupção cutânea macular, descoloração da pele, odor anormal da pele, rosto inchado, urticária, urticária localizada.

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo
Dor no flanco, fadiga muscular, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética.

Distúrbios Renais e Urinários
Cálculo uretérico, cálculo urinário, hematúria, incontinência, urgência urinária, cólica renal, dor renal, incontinência urinária.

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas
Disfunção sexual.

Distúrbios Gerais
Edema facial, sensação anormal, sensação de estar bêbado, sensação de nervosismo, mal-estar, frio periférico, lentidão.

Investigações
Bicarbonato sanguíneo diminuído, cristais presentes na urina, teste de marcha em tandem anormal, contagem de leucócitos diminuída.

Outros Dados de Estudos Clínicos - Pacientes Pediátricos
As reações adversas relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em < 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes pediátricos tratados com o topiramato são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Reações Adversas Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos em Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático
Eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia.

Distúrbios do Sistema Imunológico
Hipersensibilidade.

Distúrbios Metabólicos e da Nutrição
Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite.

Transtornos Psiquiátricos
Raiva, apatia, choro, distração, transtorno da linguagem de expressão, insônia inicial, insônia, insônia de manutenção, alterações de humor, perseveração, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio.

Transtornos do Sistema Nervoso
Distúrbio no ritmo circadiano do sono, convulsão, disartria, disgeusia, convulsão do tipo grande mal, hipoestesia, comprometimento mental, nistagmo, parosmia, sono de baixa qualidade, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras comprometidas, síncope, tremores.

Distúrbios Oftalmológicos
Diplopia, lacrimação aumentada, visão turva.

Distúrbios do Ouvido e do Labirinto
Dor de ouvido.

Distúrbios Cardíacos
Palpitações, bradicardia sinusal.

Distúrbios Vasculares
Hipotensão ortostática.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal, rinorreia.

Distúrbios Gastrintestinais
Desconforto abdominal, dor abdominal, boca seca, flatulência, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, sangramento gengival, glossodinia, pancreatite, parestesia oral, desconforto estomacal.

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo
Artralgia, rigidez musculoesquelética, mialgia.

Distúrbios Renais e Urinários
Incontinência, urgência urinária, polaciúria.

Distúrbios Gerais
Sensação anormal, hipertermia, mal-estar, lentidão.

Dados Pós-Comercialização
Os eventos adversos primeiramente identificados como as reações adversas durante a experiência pós-comercialização com o topiramato estão a seguir por categoria de frequência com base nas taxas de relatos espontâneos.

Reação muito rara (< 1/10.000):
- Infecções e infestações: nasofaringite;
- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia;
- Distúrbios do sistema imunológico: edema alérgico;
- Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hiperamonemia, encefalopatia hiperamonêmica;
- Transtornos psiquiátricos: sensação de desespero;
- Distúrbios oculares: sensação anormal nos olhos, glaucoma de ângulo fechado, edema conjuntival, distúrbio do movimento ocular, edema na pálpebra, maculopatia, miopia;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: tosse;
- Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: eritema multiforme, edema periorbital, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica;
- Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo: inchaço articular, desconforto em membro;
- Distúrbios renais e urinários: acidose tubular renal, nefrocalcinose;
- Distúrbios gerais e reações no local da administração: edema generalizado, doença do tipo gripe;
- Investigações: aumento de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas
Superdose de topiramato tem sido relatada. Sinais e sintomas incluem convulsão, sonolência, distúrbio da fala, visão borrada, diplopia, atividade mental prejudicada, letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, vertigem e depressão. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram relatados casos de óbitos após superdoses com diversas drogas, incluindo o topiramato.
Superdose com topiramato pode resultar em acidose metabólica severa (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Acidose metabólica e sequelas").
A maior superdose relatada com topiramato foi calculada em 96-110 g e resultou em coma com duração de 20-24 horas seguido de recuperação total após 3 a 4 dias.

Tratamento
Em caso de superdose, o topiramato deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte geral até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou resolvido. A hemodiálise é um método eficaz para a retirada do topiramato do organismo. O paciente deve ser bem hidratado.

É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as recomendações mais recentes para o gerenciamento de uma superdose.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.0753
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP n° 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/12/2021.

bula-prof-059787-EMS-171221

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	**N°. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/07/2013	0582382/13-0	(10459) Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos
22/07/2013	0590765/13-9	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Número do SAC.	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos
25/02/2014	0156820/14-5	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Foram atualizados os seguintes itens: - “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” / “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos
12/02/2015	0135632/15-1	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	“APRESENTAÇÕES”, “ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES”, “REAÇÕES ADVERSAS” / “QUAIS OS MALES QIE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos
24/02/2015	0164861/15-6	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção do nome do produto no item “QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg

		Texto de Bula - RDC 60/12					ME CAUSAR?”.		Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos
14/07/2015	0164861/15-6	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/05/2015	0477898/15-7	10249 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	29/06/2015	III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos
23/05/2016	1796258/16-7	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos.
20/10/2016	2409844/16-2	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do texto de bula, conforme bula padrão disponibilizada em 22/07/2016. VP: itens 4, 5 e 8. VPS: itens 5, 6, 7 e 9.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos.
06/06/2018	0451101/18-8	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos.
							2. RESULTADO DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	

							III) DIZERES LEGAIS		
19/02/2019	0155526/19-0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos.
							5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas 10. Superdose	VPS	
02/02/2021	0431811/21-1	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III) DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg/ 50 mg/100 mg Embalagens com 10, 20, 30 ou 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 450 e 500 comprimidos.
19/11/2021	4590865/21-1	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 25 mg, 50 mg e 100 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 450* ou 500* comprimidos revestidos. *Embalagem hospitalar

-	-	(10452) Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido revestido de 25 mg, 50 mg e 100 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 450* ou 500* comprimidos revestidos. *Embalagem hospitalar

A J COMERCIO ATACADISTA DE MED. E PROD. HOSPITALAR - LTDA.
TELEFONE: (91) 3353-8889.
Av. Rômulo Maiorana, 1792-A.
MARCO - 66.093-005 - Belém/PA.
CNPJ: 32.137.731/0001-70.
I.E: 15.625.174-4.

AO
GOVERNO DE RONDONIA
SUPERINTENCIA ESTADUAL DE LICITAÇÕES - SUPEL/RO
EQUIPE DE LICITAÇÃO - DELTA
Pregão Eletrônico Nº 633/2022/DELTA/SUPEL/RO
DATA DE ABERTURA: 19 de dezembro de 2022
HORÁRIO: às 09h30min. (HORÁRIO DE BRASÍLIA – DF)

DECLARAÇÃO DE CUMPRIMENTO DOS TERMOS DO ARTIGO 7°, XXXIII, DA CONSTITUIÇÃO

A Empresa **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR - LTDA**, inscrita no CNPJ/MF sob n.º 32.137.731/0001-70, estabelecida na AV. ROMULO MAIORANA 1792 A, CEP: 66093-005, MARCO, BELÉM/PA, neste ato representada pelo seu representante legal, o **Sr.º FABIO CASTRO BARBOSA**, portador(a) da Carteira de Identidade nº 4762847 SSP/PA e do CPF no 844.060.542-00, **DECLARA,** para fins do disposto no inciso V do art. 27 da Lei n.º 8.666, de 21 de junho de 1993, acrescido pela Lei n.º 9.854, de 27 de outubro de 1999, que não emprega menor de 18 (dezoito) anos em trabalho noturno, perigoso ou insalubre e não emprega menor de 16 (dezesseis) anos.

Belém (PA), 19 de dezembro de 2022.

FABIO CASTRO BARBOSA:84406054200
Assinado de forma digital por FABIO CASTRO BARBOSA:84406054200
Dados: 2022.12.16 11:24:10 -03'00'

Fabio Castro de Barbosa
Sócio / Administrador
RG nº 4762847 PC/PA CPF: 844.060.542-00

A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170
Assinado de forma digital por A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170
Dados: 2022.12.16 11:24:25 -03'00'

A J COMERCIO ATACADISTA DE MED. E PROD. HOSPITALAR - LTDA.
TELEFONE: (91) 3353-8889.
Av. Rômulo Maiorana, 1792-A.
MARCO - 66.093-005 - Belém/PA.
CNPJ: 32.137.731/0001-70.
I.E: 15.625.174-4.

AO
GOVERNO DE RONDONIA
SUPERINTENCIA ESTADUAL DE LICITAÇÕES - SUPEL/RO
EQUIPE DE LICITAÇÃO - DELTA
Pregão Eletrônico Nº 633/2022/DELTA/SUPEL/RO
DATA DE ABERTURA: 19 de dezembro de 2022
HORÁRIO: às 09h30min. (HORÁRIO DE BRASÍLIA – DF)

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE

A Empresa **A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS HOSPITALAR - LTDA, CNPJ sob nº32.137.731/0001-70, situada na AV. ROMULO MAIORANA, 1792-A, Bairro: MARCO, CEP: 66093-005, Belém/PA,** por seu representante legal abaixo assinado, em cumprimento ao solicitado no Edital de Pregão Eletrônico para Registro de Preços acima mencionado, **DECLARA,** que tem disponibilidade e que reúne condições de apresentá-los no momento oportuno, o Alvará de Licença e Autorização de Funcionamento (Alvará Sanitário) vigente/atualizado, emitido por Órgão de Vigilância Sanitária local (Estadual e/ou Municipal).

Belém (PA), 19 de dezembro de 2022.

FABIO CASTRO BARBOSA:84406054200
Assinado de forma digital por FABIO CASTRO BARBOSA:84406054200
Dados: 2022.12.16 11:23:05 -03'00'

Fabio Castro de Barbosa
Sócio / Administrador
RG nº 4762847 PC/PA CPF: 844.060.542-00

A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170
Assinado de forma digital por A J COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E PRODUTO:32137731000170
Dados: 2022.12.16 11:23:19 -03'00'

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CICLOSPORINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	**CNPJ**	45.992.062/0001-65	**Autorização**	1.00.583-3
Processo	25351.015736/0015	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	28/08/2000
Nome Comercial	CICLOSPORINA	**Registro**	105830234	**Vencimento do registro**	08/2025
Princípio Ativo	CICLOSPORINA			**Medicamento de referência**	SANDIMMUN NEORAL
Classe Terapêutica	AGENTE IMUNOSUPRESSOR			**ATC**	AGENTE IMUNOSUPRESSOR
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 50 ATIVA	1058302340014	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 50 ATIVA	1058302340022	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 50 ATIVA	1058302340030	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Princípio Ativo	CICLOSPORINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GERMED FARMACEUTICA LTDA **CNPJ:** - 45.992.062/0001-65 **Endereço:** HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	25 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1058302340049	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	50 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1058302340057	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1058302340065	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	25 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1058302340073	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	50 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1058302340081	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	100 MG CAP MOLE CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1058302340091	Cápsula Mole	28/08/2000	24 meses

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:	**36.325.157/0001-34**	DUNS®:	**901293399**
Razão Social:	**COSTA CAMARGO COM. DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**		
Nome Fantasia:			
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**06/10/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Demais**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**
Ocorrências Impeditivas indiretas:	**Nada Consta**
Vínculo com "Serviço Público":	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	**10/07/2023**
FGTS	Validade:	**23/01/2023**
Trabalhista **(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**15/07/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**30/01/2023**
Receita Municipal	Validade:	**21/01/2023**

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2023**

CPF: 634.441.942-34 Nome: IVANIR BARREIRA DE JESUS
Ass: _____

FILTROS APLICADOS:

CPF / CNPJ sancionado: 36.325.157/0001-34

LIMPAR

Data da consulta: 16/01/2023 12:08:01
Data da última atualização: 01/2023 (Diário Oficial da União - CEAF) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CNEP) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CEIS) , 01/2023 (Sistema Integrado de Administração Financeira do Governo Federal (SIAFI) - CEPIM) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - Acordos de Leniência)

DETALHAR	CADASTRO	CNPJ/CPF SANCIONADO	NOME SANCIONADO	UF SANCIONADO	ÓRGÃO/ENTIDADE SANCIONADORA	CATEGORIA SANÇÃO	DATA DE PUBLICAÇÃO DA SANÇÃO	VALOR DA MULTA	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 **COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**, inscrita no **CNPJ 36.325.157/0001-34.**

Esta Certidão tem validade de **30 (trinta) dias.**
Emitida em **16/01/2023 às 11:11:00 horas** (Data e Hora de Porto Velho/RO)
Código de Controle: **7BD5-E0AB-C911-4EDF-8898-A59D-E6B3-7436**

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

Pálacio Rio Madeira, Edifício Rio Jamari - 4° andar

Sistema de Emissão de Certidão Negativa via Internet

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (16/01/2023 às 12:10) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 36.325.157/0001-34.

A condenação por atos de improbidade 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 63C5.68CC.AABD.4804 no seguinte endereço: https://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/autenticar_certidao.php

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:	**36.325.157/0001-34**	DUNS®:	**90*****99**
Razão Social:	**COSTA CAMARGO COM. DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**		
Nome Fantasia:			
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**06/10/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Demais**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	**06/06/2023**
FGTS	Validade:	**04/01/2023**
Trabalhista **(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**11/06/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**30/01/2023**
Receita Municipal	Validade:	**28/12/2022**

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2023**

Esta declaração é uma simples consulta e não tem efeito legal

CPF: 057.054.937-03 Nome: FELIPPE DAVID MELLO FONTANA
Ass: _____

MEMO	EXERCÍCIO	DATA
		24/08/2017

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos nos exatos termos e sob penas da lei nº. 8.666/93, para os devidos fins que a empresa **Costa Camargo Comercio de Produtos Hospitalares Ltda**, inscrita no CNPJ: 36.325.157/0001-34, sediada na Rua Juiz Alexandre Martins Filho, nº 08, Itapoa – Vila Velha/ES e sua Filial, Inscrita no CNPJ. 36.325.157/0002-15 sediada na Rua Dulce Maria, nº365, Ipiranga–Belo Horizonte/MG, é nosso fornecedor de medicamentos, materiais de consumo médicos, hospitalares e Saneantes, cumprindo com as entregas e validades dos produtos de acordo com a solicitação. Não tendo até a presente data nada que desabone a conduta e responsabilidade dessa empresa.

Nº Licitação Produto Descrição Quantidade

0080/2017 2318 CARVEDILOL 3,125 MG/KARVIL Cx 30 COMP TORRENT DO BRASIL 120.000,00
0080/2017 3083 CARVEDILOL 12,5 MG/KARVIL Cx30 COMP TORRENT TORRENT DO BRASIL 450.000,00
0080/2017 3386 DOXAZOSINA MESILATO 2MG/DUOMO BL C/30 COMP 15.000,00
0080/2017 6281 AMOXICILINA+CLAVULANATO (500MG+125MG)/CLAVULIN Cx/30 COMP 30.000,00
0076/2015 5726 TETRACAINA+FENILEFRINA (0,1%+0,1%)-10ML/COLIRIO ANESTESICO (C1) 200,00
0076/2015 7141 RETINOL+CLORANFENICOL+METIONINA+AMINOIACIDOS 10000 200,00
0076/2015 7175 CLORIDRATO DE FENILEFRINA 10%/OCULUM Cx/1 Unid 1.000,00
0005/2016 2362 OXACILINA 500MG/OXACILIL INJ Cx/50 Unid 45.000,00
0005/2016 5218 HIOSCINA COMPOSTA 4MG/ML-20ML/GENERICO GOTAS 1.500,00
0005/2016 5889 DICLOFENACO DE SODIO 25MG/ML-3ML/DICLOFARMA 45.000,00
0005/2016 10200 PIPERACILINA+TAZOBACTAM 4,5G/GENERICO IV 22.500,00
0009/2016 4471 AGUA P/INJECAO 10 ML Cx/200 Unid 450.000,00
0010/2016 3386 DOXAZOSINA MESILATO 2MG/DUOMO BL C/30 COMP 150.000,00
0010/2016 3733 AMOXICILINA+CLAVULANATO 250MG+62,5MG/5ML-75ML/GENERICO SUSP 6.000,00
0010/2016 4978 PENICILINA BENZATINA 1.200.000UI 4ML/BENZETACIL IM 22.500,00
0010/2016 6117 TIORIDAZINA CLOR 200MG/MELLERIL RETARD COMP Cx/20 Unid 15.000,00
0010/2016 6498 GLIMEPIRIDA 4MG/BETES BL Cx/30 COMP 60.000,00
0010/2016 10061 AMOXICILINA+CLAVULANATO (500MG+125MG)/GENERICO Cx/21 COMP 30.000,00
0017/2016 10246 BRIMONIDINA DEXTROTARTARATO 2,0MG/ML/GENERICO SOL OFT 1.000,00
0034/2016 6014 ACIDO VALPROICO 500MG/TORVAL CR Cx/30 Unid (C1) 3.030,00
0034/2016 6114 METOPROLOL 25MG/SELOZOK Cx C/30 COMP LIB. C (ASTRAZENECA) 4.980,00
0034/2016 6134 QUETIAPINA 300MG/SEROQUEL XRO ADULTO Cx/30 Unid (C1) 3.030,00
0034/2016 6469 VENLAFAXINA 37,5MG/VENLAXIN Cx C/28 CAPS (C1) 450,00
0034/2016 6711 VENLAFAXINA 150MG/VENLAXIN Cx/28 CPS (C1) 6.480,00
0034/2016 6728 DIVALPROATO SODIO 500MG/DEPAKOTE ER LIB PROLONGADA Cx/30 (C1) 8.220,00
0034/2016 6794 TEOFILINA 200MG/TEOLONG LIB PROLONGADA Cx 30 CAPS 240,00

0034/2016 6874 ESCITALOPRAM OXALATO 20MG/ESC Cx C/ 30 COMP (C1) 450,00
0034/2016 7193 CARMELOSE 0,5% SOL OFTALMICA/FRESH TEARS FR 15 ML 15,00
0034/2016 9930 CARMELOSE 1% SOL OFTALMICA/FRESH TEARS FR 15 ML 15,00
0034/2016 9969 DONEPEZILA CLORIDRATO/EPEZ 10MG Cx C/30COMP (C1) 440,00
0034/2016 9974 ALCOOL POLIVINILICO 1,4% + POVIDONA 0,6%/REFRESH 0,4ML Cx C/30 FLAC 2.592,00
0034/2016 9981 MIRTAZAPINA 45MG/MENELAT Cx C/30 COMP (C1) 870,00
0034/2016 10091 DONEPEZILA CLORIDRATO 5MG Cx C/30 COMP COMP/ EPEZ (C1) 1.300,00
0034/2016 10155 OLMESARTANA MEDOXOMILA+HIDROCLOROTIAZIDA 20MG+12,5MG/HO 450,00
0034/2016 10182 SAXAGLIPTINA 5MG -ONGLYZA C/28 COMP 2.376,00
0034/2016 10310 PITAVASTATINA CALCICA 2 MG/PIVAST Cx/ 30 Unid. 1.800,00
0035/2016 4231 HIOSCINA COMPOSTA 5ML/GENERICO INJ 36.000,00
0035/2016 4599 METOPROLOL TART 1MG/ML-5ML/SELOKEN Cx C/ 5 AMP 240,00
0035/2016 4990 POLIESTIRENOSSULFONATO DE CALCIO 900MG/G-30G/CALNATE 200,00
0035/2016 5172 MEROPENEM 1G/GENERICO Cx 25 FA 15.600,00
0035/2016 5187 VITAMINA C 500MG/5ML AMP 5 ML 4.800,00
0035/2016 5302 TEICOPLANINA 400 MG FA+ DILUENTE 3ML/GENERICO Cx/5 Unid 2.400,00
0035/2016 5530 SORBITOL+LAURILSULFATO DE SODIO 714MG/G + 7,7MG/G/MINILAX 1.800,00
0035/2016 5583 GANCICLOVIR 500MG/GENERICO INJ 500,00
0035/2016 6444 TENOXICAM 20MG + DILUENTE 2ML/GENERICO Cx/50 Unid 60.000,00
0035/2016 6489 CILOSTAZOL 100MG/ VASATIV Cx/30 Unid 24.000,00
0035/2016 6490 CILOSTAZOL 50MG/ VASATIV Cx/30 Unid 24.000,00
0035/2016 6498 GLIMEPIRIDA 4MG/BETES BL Cx/30 COMP 24.000,00
0035/2016 6535 TOPIRAMATO 25MG/AMATO COMP Cx/60 UNID (C1) 240.000,00
0035/2016 6569 POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO Cx/5 F/A 600,00
0035/2016 6590 TOPIRAMATO 100MG/AMATO COMP Cx/60 UNID (C1) 12.000,00
0035/2016 6737 CLARITROMICINA 500MG/KLARICID IV INJ 3.600,00

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por MARCELO TIMOTEO DE OLIVEIRA, em quinta-feira, 10 de junho de 2021 10:01:46 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS/PB, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/25891006212436918777

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 25891006212436918777-1
Data: 10/06/2021 09:50:42
Valor Total do Ato: R$ 4,66
Selo Digital Tipo Normal C: ALP47538-X7KR;

CNJ: 06.870-0

Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB

0035/2016 6886 ENOXAPARINA 80MG/0,8ML/VERSA C/DISPOSITIVO SEG. Cx/2 Unid 7.200,00
0035/2016 6989 BUPROPIONA 150 MG/BUP Cx 60 COMP (C1) 120.000,00
0035/2016 7218 ZUCLOPENTIXOL DECANOATO 200MG/ML/CLOPIXOL DEPOT (C1) 1.200,00
0035/2016 10045 ATROPINA 0,25MG/ML-1 ML/ATROFARMA Cx/ 100 Unid 7.200,00
040/2016 3395 CLORETO DE SODIO 09%-10ML FARMACE 144.000,00
040/2016 3432 GLICOSE 50% 10ML- FARMACE 33.600,00
040/2016 3535 GLICOSE 25%-10ML 7.200,00
040/2016 5529 SORO FISIOLOGICO 0,9%-500ML SISTEMA FECHADO Cx/24 Unid FARMACE 144.000,00
040/2016 7123 CLORETO DE SODIO 20%-10 ML C/200 UNID 18.000,00
040/2016 10151 LINEZOLIDA 600MG/2MG-ML/300ML/GENERICO Cx/ 10 Unid 2.400,00
0050/2016 4598 PROXIMETACAINA 0,5%-5ML/ANESTALCON COLIRIO (C1) (2 a 8*C) 840,00
0050/2016 5726 TETRACAINA+FENILEFRINA (0,1%+0,1%)-10ML/COLIRIO ANESTESICO (C1) 120,00
0050/2016 5869 DEXAMETASONA 0,1%/MAXIDEX SOL OFTALMICA 5 ML 10,00
0050/2016 7141 RETINOL+CLORANFENICOL+METIONINA+AMINO 10000UI+5+5+25MG/G/ET 600,00
0050/2016 7175 CLORIDRATO DE FENILEFRINA 10%/OCULUM Cx/1 Unid 1.680,00
0050/2016 7194 CICLOPENTOLATO 1%/CICLOPLEGICO SOL OFT 5ML (C1) 540,00
0050/2016 9965 ACETATO PREDNISOLONA 1,0% / PRED FORT 5ML 10,00
0050/2016 10024 ATROPINA SULFATO 5MG/ML(0,5%) SOL OFTALMICA 5ML 300,00
0050/2016 10194 MOXIFLOXACINO 5MG/ML-5ML/VIGAMOX 60,00
0050/2016 10220 TROPICAMIDA 10MG/ML/MYDRIACYL SOL OFTALMICA 5 ML 1.200,00
0050/2016 10598 CIPROFLOXACINO 3 MG/ML FR 5 ML/CILOXAN 84,00
0054/2016 5880 VALPROATO DE SODIO 500MG/DEPAKENE Cx C/50 COMP (C1) ABBOTT 450.000,00
0061/2016 6887 DIVALPROATO SODIO 125MG/DEPAKOTE SPRINKLE CX 30 CPS 420,00
0061/2016 6897 LEVOTIROXINA SODICA 25MCG/SYNTHROID Cx C/30 COMP 400,00
0061/2016 9938 BRIMONIDINA 0,1%-5ML/ALPHAGAN Z Cx/ 1 Unid. 70,00
0061/2016 9973 BIMATOPROSTA 0,03% MG/ML/LUMIGAN SOL OFTALMICA 3 ML 13,00
0061/2016 10197 BRINZOLAMIDA 10MG/ML-5ML/AZOPT 55,00
0061/2016 10198 BRINZOLAMIDA+TIMOLOL 10MG/ML+6,8 MG/ML/AZORGA FR 5 ML 30,00
0061/2016 10228 TRAVOPROSTA 0,04 MG/ML TRAVATAN BAK FREE COL FR 2,5 ML 130,00
0061/2016 10246 BRIMONIDINA DEXTROTARTARATO 2,0MG/ML/GENERICO SOL OFT 5 ML 30,00
0061/2016 10333 MANIDIPINO DICLORIDRATO 10MG/MANIVASC Cx/ 28 Unid. 392,00
VILA VELHA/

Atenciosamente,

Sergio A. da F. Sabença
Farmacêutico
CRF-RJ 18144

Sergio Augusto da Fonseca Sabença
Coordenador Abastecimento e Logística
Farmácia Municipal/SAF/SMS/PMVR

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por MARCELO TIMOTEO DE OLIVEIRA, em quinta-feira, 10 de junho de 2021 10:01:46 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS/PB, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/25891006212436918777

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 25891006212436918777-2
Data: 10/06/2021 09:50:43
Valor Total do Ato: R$ 4,66
Selo Digital Tipo Normal C: ALP47539-UBOQ;

CNJ: 06.870-0
Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVÊDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br

DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos da atividade Notarial e Registral no Estado da Paraíba, foi instituído pela da Lei Nº 10.132, de 06 de novembro de 2013, a aplicação obrigatória de um Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial em todos os atos de notas e registro, composto de um código único (por exemplo: Selo Digital: ABC12345-X1X2) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser verificada e confirmada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço https://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/.

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Nesse sentido, declaro que a COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) assumiu, nos termos do artigo 8°, §1°, do Decreto n° 10.278/2020, que regulamentou o artigo 3°, inciso X, da Lei Federal n° 13.874/2019 e o artigo 2°-A da Lei Federal 12.682/2012, a responsabilidade pelo processo de digitalização dos documentos físicos, garantindo perante este Cartório e terceiros, a sua autoria e integridade.

De acordo com o disposto no artigo 2º-A, §7°, da Lei Federal n° 12.682/2012, o documento em anexo, identificado individualmente em cada Código de Autenticação Digital[1] ou na referida sequência, poderá ser reproduzido em papel ou em qualquer outro meio físico.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **10/06/2021 10:10:24 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site https://autdigital.azevedobastos.not.br e informe o Código de Autenticação Digital

Esta Declaração é valida por **tempo indeterminado** e está disponível para consulta em nosso site.

[1]Código de Autenticação Digital: 25891006212436918777-1 a 25891006212436918777-2
[2]Legislações Vigentes: Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013, Provimento CGJ N° 003/2014 e Provimento CNJ N° 100/2020.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bbdf6ed4fbe36eadf4f280ef68e418f2e365510417e351f476e6ffc7fb5dd5dbd01c9fc311f5a9394d3c28fd1347d6f2e743c41a921516b04afde48bb48e28ce6

Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2,
de 24 de agosto de 2001.

ICP Brasil

HOSPITAL
SÃO LUCAS
REDE ESTADUAL

FELIPPE DAVID MELLO FONTANA:05705493703
Assinado de forma digital por FELIPPE DAVID MELLO FONTANA:05705493703
Dados: 2022.05.02 15:38:15 -03'00'

ATESTADO DE CAPACITAÇÃO TÉCNICA

Atestamos nos exatos termos e sob penas da lei nº. 8.666/93, para os devidos fins que a empresa **Costa Camargo Comercio de Produtos Hospitalares Ltda**, inscrita no CNPJ : 36.325.157/0001-34, sediada na rua Juiz Alexandre Martins de Castro Filho, nº.08, Itapõa – Vila Velha/ES, e sua Filial Inscrita no CNPJ 36.325.157/00215 sediada na rua Dulce Maria nº 365- Ipiranga – Belo Horizonte – MG, são nossos fornecedores de medicamentos, materiais de consumo médico hospitalar e Saneantes, cumprindo com as entregas e validades dos produtos de acordo com a solicitação.

Não tendo até a presente data nada que desabone a conduta e responsabilidade dessa empresa.

NºLICITAÇÃO	PRODUTO	DESCRIÇÃO	QUANTIDADE
0057/2016	4990	POLIESTIRENOSSULFONATO DE CALCIO 900MG/G-30G/CALNATE	1970
0057/2016	6630	BUDESONIDA 0,50MG/ML-2ML/PULMICORT SUSP/NEBULIZACAO Cx/5	3.600
0057/2016	6963	SULFADIAZINA DE PRATA 1%/DERMAZINE BISNAGA 50 G C/60	453
0059/2016	10200	PIPERACILINA+TAZOBACTAM 4,5G/GENERICO IV 28	28.100
0068/2016	3395	CLORETO DE SODIO 09%-10ML FARMACE	185.100
0068/2016	3432	GLICOSE 50% 10ML- AMPOLA FARMACE	96.500
0068/2016	3535	GLICOSE 25%- AMPOLA 10ML	11.600
0068/2016	4471	AGUA P/INJECAO – AMPOLA 10ML CX COM 200	779.100
0068/2016	4603	CLORETO DE POTASSIO 10%- AMPOLA 10ML	69.600
0068/2016	7123	CLORETO DE SODIO 20% AMPOLA 10 ML C/200 UNID	52.200
0003/2016	5845	PANTOPRAZOL 20 MG/PANTOCAL Cx C/ 28 COMP	1.670
0008/2016	4598	PROXIMETACAINA 0,5% - 5ML/ANESTALCON COLIRIO	118
0075/2016	4308	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/NOVOLIN R Cx/1	452
0075/2016	6873	INSULINA HUMANA N 100UI/ML-10ML/NOVOLIN N CX/1	267
0076/2016	4601	DEXAMETASONA 4MG/ML – AMPOLA 2,5ML	29.340
0076/2016	5187	VITAMINA C 500MG/5ML - AMPOLA 5 ML	13.230
0076/2016	5889	DICLOFENACO DE SODIO 25MG/ML- AMPOLA 3ML	34.570
0008/2016	4598	PROXIMETACAINA 0,5%-5ML/ANESTALCON COLIRIO	118
0104/2016	4562	DIPIRONA 500MG/ML-10ML/GENERICO GOTAS	2.980
0106/2016	4105	PROTAMINA 1.000UI/5ML/PROTAMINA	475
0106/2016	4230	RANITIDINA 50MG/2ML/GENERICO FARMACE	115.400

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por ADAUTO JOSÉ FERNANDES RIBEIRO, em segunda-feira, 2 de maio de 2022 15:46:45 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - Cartório Azevêdo Bastos - 1º Ofício de Registro Civil das Pessoas Naturais e de Interdições e Tutel/PB, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/25890205224938149975

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 25890205224938149975-1
Data: 02/05/2022 15:41:46
Valor Total do Ato: R$ 5,02
Selo Digital Tipo Normal C: AMX65535-YQ0R;

CNJ: 06.870-0
Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB

HOSPITAL
SÃO LUCAS
REDE ESTADUAL

0106/2016	4599	METOPROLOL TART 1MG/ML-5ML/SELOKEN Cx C/ 5 AMP	2.000
0106/2016	7120	METOCLOPRAMIDA 10MG/2ML/METROFARMA	16.570
0121/2016	4591	HIPROMELOSE 0,5%- FRASCO 10ML – SOLUÇÃO OFTALMICA ESTERIL	266
0121/2016	5802	GENTAMICINA 0,5%- FRASCO 5ML SOLUÇÃO OFTALMICA ESTERIL	371
0121/2016	5869	DEXAMETASONA 0,1% - SOL OFTALMICA FRASCO 5ML	460
0121/2016	7177	ATROPINA 10 MG/ML(1%) SOL OFTALMICA – FRASCO 5 ML	217
0121/2016	9924	FLUORESCEINA SODICA 1% - FRASCO 3 ML	51
0108/2016	10200	PIPERACILINA+TAZOBACTAM 4,5G/GENERICO IV	28.100
0124/2016	9988	HIDRALAZINA 25MG/APRESOLINA Cx C/20 DRG	32.200
0147/2016	6535	TOPIRAMATO 25MG/AMATO COMP Cx/60 UNID (C1)	5.300
0016/2017	3873	PROPOFOL 1% 10MG/ML-50ML/DIPRIVAN PFS Cx/1	4.956
0016/2017	4598	PROXIMETACAINA 0,5%-5 ML/ANESTALCON COLIRIO	310
0345/2016	6569	POLIMIXINA B 50.000 UI – FRASCO/AMPOLA	9.000

Vitória (ES), 02 de Maio de 2018.

Atenciosamente,

FELIPPE DAVID MELLO FONTANA:05705493703
Assinado de forma digital por FELIPPE DAVID MELLO FONTANA:05705493703
Dados: 2022.05.02 15:38:36 -03'00'

Cartório Sarlo

CAROLINE OLIVEIRA DE CASTRO
CHEFE DE NÚCLEO DE TRABALHO HOSPITALAR "A" DE FARMÁCIA

CARTÓRIO SARLO - Registro Civil e Tabelionato | RODRIGO SARLO ANTONIO
Praça Costa Pereira, 30 - Centro - Vitória / ES - Tel.: (0xx27) 2124-9400 TABELIÃO E OFICIAL
Avenida Nossa Senhora da Penha, 549 - Edifício Wilma - Santa Lúcia - Vitória / ES - Tel.: (0xx27) 2124-9500

Reconheço por semelhança a firma de CAROLINE OLIVEIRA DE CASTRO. ##########
Em Testº da verdade. Vitória-ES, 07 de maio de 2018, 14:59:43
Sandrine Luz de Sá - Escrevente
Selo Digital: 024661.LYW1804.24025 - consulte autenticidade em www.tjes.jus.br
Emolumentos: R$ 5,12 Encargos: R$ 1,51 Total: R$ 6,63

CARTÓRIO SARLO

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por ADAUTO JOSÉ FERNANDES RIBEIRO, em segunda-feira, 2 de maio de 2022 15:46:45 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - Cartório Azevêdo Bastos - 1º Ofício de Registro Civil das Pessoas Naturais e de Interdições e Tutel/PB, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/25890205224938149975

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 25890205224938149975-2
Data: 02/05/2022 15:41:46
Valor Total do Ato: R$ 5,02
Selo Digital Tipo Normal C: AMX65536-NVI4;

CNJ: 06.870-0
Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVÊDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br

DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos da atividade Notarial e Registral no Estado da Paraíba, foi instituído pela da Lei Nº 10.132, de 06 de novembro de 2013, a aplicação obrigatória de um Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial em todos os atos de notas e registro, composto de um código único (por exemplo: Selo Digital: ABC12345-X1X2) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser verificada e confirmada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço https://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/.

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Nesse sentido, declaro que a COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) assumiu, nos termos do artigo 8°, §1°, do Decreto n° 10.278/2020, que regulamentou o artigo 3°, inciso X, da Lei Federal n° 13.874/2019 e o artigo 2°-A da Lei Federal 12.682/2012, a responsabilidade pelo processo de digitalização dos documentos físicos, garantindo perante este Cartório e terceiros, a sua autoria e integridade.

De acordo com o disposto no artigo 2º-A, §7°, da Lei Federal n° 12.682/2012, o documento em anexo, identificado individualmente em cada Código de Autenticação Digital[1] ou na referida sequência, poderá ser reproduzido em papel ou em qualquer outro meio físico.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **02/05/2022 16:26:16 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (Filial) ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site https://autdigital.azevedobastos.not.br e informe o Código de Autenticação Digital

Esta Declaração é valida por **tempo indeterminado** e está disponível para consulta em nosso site.

[1]Código de Autenticação Digital: 25890205224938149975-1 a 25890205224938149975-2
[2]Legislações Vigentes: Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013, Provimento CGJ N° 003/2014 e Provimento CNJ N° 100/2020.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bb96f8d81181f4cd6dcf0b1b0f5b7bf5334410f9677b19a234434e4837c1d940a7350530be0f08d253d25663f11888c02743c41a921516b04afde48bb48e28ce6

Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2, de 24 de agosto de 2001.

ICP Brasil

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

HECI – HOSP. EVANGELICO CACHOEIRO ITAPEMIRIM E

Atestamos para os devidos fins que a empresa **COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES**, situada na Rua juiz de Alexandro Martins Castro Filho,29101-800, inscrita no CNPJ nº 36.325.157/0001-34, nos forneceu de forma satisfatória, cumprindo com as entregas, mantendo a qualidade e validade dos produtos de acordo com a solicitação.

Informamos ainda que as prestações dos serviços/entrega dos produtos acima referidos apresentaram bom desempenho operacional, tendo a empresa cumprido fielmente com suas obrigações, nada constando que a desabone técnica e comercialmente, até a presente data.

NOTAFISCAL	CODPROD	DESCRPROD	QTDNEG
120751	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
120903	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	20
120903	58	AGUA OXIGENADA 10V 1000 ML CX/12 UNID VICPHARMA	48
120903	894	HEPARINA SODICA 5.000UI/0,25ML/HEMOFOL Cx C/25 AMP CRISTALIA	1.000
121123	480	CLOREXIDINA SOLUCAO DEGERMANTE 4% 1000ML CX/12 UNID - VICPHARMA	12
121123	1594	SORO FISIOLOGICO BO 0,9%-100ML - CX/60	1.680
121183	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
125567	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	12
125766	66	AGULHA HIPODERMICA ESTERIL 13 X 0,45 CX/100 UNID DESCARPACK	800
125766	439	CLONAZEPAM 2MG/CLOPAM Cx C/200 COMP (B1) CRISTALIA	200
126077	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
126554	283	CAIXA COLETORA NR 7 PERFURANTE/CORTANTE DESCARPACK	100
126565	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	3.390
126729	2052	OLIMEL N9E 1000ML BOLSA PLAST CX 6 UNID BAXTER	12
126986	1013	LETROZOL 2,5MG/GENERICO Cx 28 COMP SUN FARMACEUTICA	28
127588	874	GLUCERNA RPB BAUNILHA/ 200ML/ PC C/4 UN ABBOTT	8
129839	1554	SERINGA DESCARTAVEL 60ML S/AGULHA BICO SLIP CX25 UNID - DESCARPACK	200
130382	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	130
130559	591	DIMENIDRINATO+PIRIDOXINA CLORIDRATO+GLICOSE+FRUTOSE 3MG/ML+5MG/ML+100MG/ML 10ML/DRAMIN B6 DL CX 100 AMP TAKEDA	100
130787	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	5
130960	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
130960	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
131047	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	300
131047	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	11.200
131047	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	6.000

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

Cód.: 1695

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

121351	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
121394	1711	TOUCA DESCARTAVEIS CX100 PT - DESCARPACK	200
125627	1591	SORO FISIOLOGICO 0,9%-1000ML BOLSA Cx/16 Unid BAXTER	128
125627	1591	SORO FISIOLOGICO 0,9%-1000ML BOLSA Cx/16 Unid BAXTER	272
127209	745	FENOBARBITAL 100MG/FENOCRIS Cx C/200 COMP (B1) CRISTALIA	200
127209	862	GLICOSE 50% 10 ML C/200 UNID FARMACE	1.400
128763	143	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN Cx C/100 CAPS SHIRE	200
129299	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
129839	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	420
130098	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
130383	1662	TEMOZOLOMIDA 5MG/GENERICO CX C/5 CAP SUN FARMACEUTICA	10
130960	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
130976	1070	LIDOCAINA 2% S/V 20ML/XYLESTESIN ESTERIL Cx/10 ETJ CRISTALIA	50
131960	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
132526	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
133527	738	EXEMESTANO 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 GENERICO SUN PHARMA	300
133764	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	58
134314	250	BROMOPRIDA 10MG/2ML/GENERICO CX 50 AMP WASSER FARMA	1.000
135866	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
135988	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
135988	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
136175	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	5.000
136555	2081	FRALDA GERIATRICA MAX CONFORT G C/ 8 UN	1.504
136762	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
137456	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	402
137572	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
138623	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	204
139263	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	150
139451	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	1.000
139916	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
140072	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	160
140072	1627	SULBACTAM+AMPICILINA 3,0G GENERICO Cx. 30 FA MYLAN BRASIL DISTRIBUIDORA DE MED.	120
140459	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	302
140462	471	CLOREXIDINA ANTISSEPTICO BUCAL 0,12% FR/250ML CX/12 UNID - VICPHARMA/ CHLORCLEAR 0,12%	168
141386	464	CLORETO DE SODIO 20%-10 ML Cx/200 UNID FARMACE	800
141602	874	GLUCERNA RPB BAUNILHA/ 200ML/ PC C/4 UN ABBOTT	12
141708	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	5
142122	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
142122	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
142653	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	16
142890	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	8
142890	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
143543	462	CLORETO DE SODIO 10% -10ML//CX 200 AP FARMACE	200
143836	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	150
143879	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
145034	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
145262	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

159518	1141	MEROPENEM 500MG/GENERICO IV CX/25 UNID	150
159518	1141	MEROPENEM 500MG/GENERICO IV CX/25 UNID	225
145585	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
146804	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
146828	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	7.812
152062	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	20
153242	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	40
149706	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	40
152065	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	180
153449	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	40
154451	2523	ONDANSETRONA 8MG/4ML/ANSENTRON 100AMP - ACHE	400
120368	61	AGUA P/INJECAO 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	51.600
120432	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	10
120432	250	BROMOPRIDA 10MG/2ML/GENERICO CX 50 AMP WASSER FARMA	200
120450	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	150
120903	423	CLINDAMICINA 600MG/4ML/GENERICO Cx/100 Unid HIPOLABOR	200
120958	1111	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P Cx 100 Unid. DESCARPACK	2.500
121123	1110	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M Cx 100 Unid. DESCARPACK	100
125545	2052	OLIMEL N9E 1000ML BOLSA PLAST CX 6 UNID BAXTER	12
125766	743	FENITOINA SODICA 100MG/FENITAL ORAL100 MG CX 200 CP (C1) CRISTALIA	200
125766	1884	PAPEL LENÇOL LEFLEX ECO 70X50 100% FIBRA/FLEXPELL	50
126170	2081	FRALDA GERIATRICA MAX CONFORT G C/ 8 UN	304
126246	1816	CICLOFOSFAMIDA 1G/GENUXAL IV Cx/ 1F/A (2 a 25C) BAXTER	13
126565	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	1
126674	1661	TEMOZOLOMIDA 250 MG/GENERICO Cx 5 Unid SUN FARMACEUTICA	10
126674.	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	20
128763	1013	LETROZOL 2,5MG/GENERICO Cx 28 COMP SUN FARMACEUTICA	252
128824	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
129299	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	48
130098	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
131045	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	236
132526	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
132702	250	BROMOPRIDA 10MG/2ML/GENERICO CX 50 AMP WASSER FARMA	950
133099	744	FENITOINA SODICA 5%/FENITAL 50MG/ML - 5ML CX 10 AMP (C1) CRISTALIA	100
133099	1885	PAPEL LENÇOL LEFLEX EXTRA 70X50 100% CELULOSE/ FLEXPELL	60
133768	115	ALTEPLASE 10 MG /ACTILYSE 10MG/10ML/CX/1 UNID	2
134400	256	BROMOPRIDA 5MG/ML-2ML/GENERICO INJ CX/50 AP (NOVA FARMA) NOVAFARMA	4.000
135076	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
135200	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	16
135307	124	AMINOFILINA 24MG/ML-10ML/GENERICO C/100 AMPOLAS FARMACE	100
135307	1077	LINEZOLIDA 600MG/2MG-ML/300ML/GENERICO Cx/ 10 Unid EUROFARMA LICITACAO	50
135664	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
136555	102	ALMOTOLIA CLOREXIDINA SOL. ALCOOLICA 0,5% ANTISSPETICO FR/100ML CX/24 UNID CX /24 UNID - VICPHARMA	612
136780	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	30.000

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

137238	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	48
137296	37	ACIDO TRANEXAMICO 250MG/5ML-5ML/TRANSAMIN CX/5 AMP ZYDUS	400
137296	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	2.580
137516	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
137516	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	48
139261	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	130
139480	455	CLORETO DE POTASSIO 10% 10ML/CX 200 AP FARMACE	1.400
139631	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
139631	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
140459	1661	TEMOZOLOMIDA 250 MG/GENERICO Cx 5 Unid SUN FARMACEUTICA	5
140462	1631	SULFADIAZINA DE PRATA 1%/DERMAZINE BISNAGA 50 G C/60 SILVESTRE	60
141902	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
141902	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
141995	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	10
142422	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	360
142423	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
142716	143	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN Cx C/100 CAPS SHIRE	100
142890	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
143635	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	64
144161	1600	SORO FISIOLOGICO 0,9%-250ML SISTEMA FECHADO CX/50 BO	850
144235	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
144235	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
144313	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	180
144387	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	200
144604	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
145026	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	100
121432	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	3.990
121432	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	6.030
122198	1188	METRONIDAZOL 5MG/ML-100ML/NIDAZOFARMA FARMACE CX/60 UNID	120
122905	69	AGULHA HIPODERMICA ESTERIL 25 X 0,70 Cx/100 Unid DESCARPACK	1.000
124054	1122	MANITOL 20%-250ML SISTEMA FECHADO FRS Cx/48 Unid FRESENIUS	48
124088	563	DEXMEDETOMIDINA 100MCG/ML-2ML/GENERICO CX 5 FA - VOLPHARMA	35
124513	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
125194	743	FENITOINA SODICA 100MG/FENITAL ORAL100 MG CX 200 CP (C1) CRISTALIA	200
125282	61	AGUA P/INJECAO 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	23.000
147273	115	ALTEPLASE 10 MG /ACTILYSE 10MG/10ML/CX/1 UNID	2
148196	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	190
148203	1658	TEMOZOLOMIDA 100 MG /GENERICO/ CX 5 SUN FARMACEUTICA	10
148781	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
148781	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	40
148841	135	AMOXICILINA+CLAVULANATO (500MG+125MG)/CLAVULIN CX/30 COMP	150
148992	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	20.000
149243	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
149699	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

Cód.: 1695

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

122905	1179	METOCLOPRAMIDA 10MG/2ML/METROFARMA Cx 100 Unid FARMACE	100
123719	757	FENTANILA 0,05MG/ML-10ML/FENTANEST Cx C/25 F/A (A1) CRISTALIA	100
123719	1290	ONDANSETRONA 2MG/ML-2ML/NAUSEDRON Cx C/25 AMP CRISTALIA	200
125186	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	13
147121	2343	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M CX 100 UNID LEMGRUBER	170.000
147695	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
148195	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	15
148196	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	10.800
148403	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
148841	1613	SORO GLICOSADO 5%-100ML CX/84 UNID SISTEMA FECHADO BAXTER	1.008
149243	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
149685	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	1.920
150013	480	CLOREXIDINA SOLUCAO DEGERMANTE 4% 1000ML CX/12 UNID - VICPHARMA	47
150374	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
150374	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	24
150889	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	100
150890	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	20
150926	2061	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P CX 100 UNID. DESCARPACK	200
151698	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	20
151698	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
151933	1613	SORO GLICOSADO 5%-100ML CX/84 UNID SISTEMA FECHADO BAXTER	672
152202	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
152346	598	DIPIRIDAMOL 10MG/2ML/PERSANTIN Cx 5 AMP BOEHRINGER	800
152591	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	69
153326	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
153396	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	25
153598	1554	SERINGA DESCARTAVEL 60ML S/AGULHA BICO SLIP CX25 UNID - DESCARPACK	200
154070	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	10
154070	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	17
154189	115	ALTEPLASE 10 MG /ACTILYSE 10MG/10ML/CX/1 UNID	3
154334	862	GLICOSE 50% 10 ML C/200 UNID FARMACE	1.400
154449	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	100
154754	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
154860	2061	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P CX 100 UNID. DESCARPACK	1.000
155218	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	1.380
155560	2367	CLORIDRATO DE LIDOCAINA 20MG/G (2%) GEL TOP LIDOGEL CX 50 BG/30G BRAINFARMA/NEO QUIMICA	600
155661	1786	VITAMINA C 500MG/5ML AMP 5 ML FARMACE CX/100 UNID	300
156086	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	5.432
156774	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	4.020
157557	1054	LEVOTIROXINA SODICA 25MCG/SYNTHROID Cx C/30 COMP ABBOTT	420
158563	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	2
159333	1123	MASCARA CIRURGICA DESCARTAVEL TRIPLA COM ELASTICO CX C 50 UNID/CART DESCARPACK	2.500

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

139099	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	12
139580	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	402
139930	1164	METARAMINOL 10MG/1ML/ARAMIN IM//IV Cx C/25 AMP CRISTALIA	75
140393	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
140393	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
140462	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	6.000
141602	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
141708	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	15.624
141768	1817	ALFAPORACTANTO/CUROSURF 80MG/ML/3ML (2 A 8C)/CX 1 FR CHIESI	12
142016	124	AMINOFILINA 24MG/ML-10ML/GENERICO C/100 AMPOLAS FARMACE	100
142653	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
142719	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	3.780
145034	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
145262	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
121432	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	200
121963	563	DEXMEDETOMIDINA 100MCG/ML-2ML/GENERICO CX 5 FA - VOLPHARMA	40
122387	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	6
122398	1283	OMEPRAZOL 40MG/OPRAZON IV Cx/20 Unid BLAU FARMACEUTICA	17
122905	1064	LIDOCAINA 2% C/V 20ML/XYLESTESIN ESTERIL Cx/10 ETJ CRISTALIA	60
123533	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
124053	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	182
124054	1613	SORO GLICOSADO 5%-100ML CX/84 UNID SISTEMA FECHADO BAXTER	252
124087	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	4.890
124088	563	DEXMEDETOMIDINA 100MCG/ML-2ML/GENERICO CX 5 FA - VOLPHARMA	15
125181	143	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN Cx C/100 CAPS SHIRE	200
125194	282	CAIXA COLETORA NR 13 PERFURANTE/CORTANTE CX/20 UNID DESCARPACK	20
125194	1601	SORO FISIOLOGICO 0,9%-500ML BOLSA Cx/30 Unid BAXTER	1.020
125282	61	AGUA P/INJECAO 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	24.400
147497	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	60
148199	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	1.092
148199	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	5
148528	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	2.400
148528	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	500
148841	1822	MIDAZOLAM 15MG/DORMIRE Cx C/20 COMP (B1) CRISTALIA	60
149199	485	CLORPROMAZINA 25MG/LONGACTIL Cx/200 COMP (C1) CRISTALIA	400
150374	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
150704	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
150704	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
150881	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
151012	1827	ALTEPLASE 20 MG/ACTILYSE F/A 20 ML Cx 1 Unid BOEHRINGER	4
151698	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
152591	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
152816	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	100
153026	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	120

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

153396	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	20
153783	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	400
154191	1111	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P Cx 100 Unid. DESCARPACK	350
154334	862	GLICOSE 50% 10 ML C/200 UNID FARMACE	200
154688	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	15.000
155219	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	7.504
155404	874	GLUCERNA RPB BAUNILHA/ 200ML/ PC C/4 UN ABBOTT	32
155404	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	320
155661	1895	DOMPERIDONA 1MG/ML 100ML/GENERICO/CX1 FR/ EUROFARMA	10
158304	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	14
158314	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	20
159333	861	GLICOSE 25%-10ML /CX 200 APFARMACE	200
159518	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	600
159758	1827	ALTEPLASE 20 MG/ACTILYSE F/A 20 ML Cx 1 Unid BOEHRINGER	2
159758	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	5
145593	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	40
145593	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	3.360
146141	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
146333	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	2
146767	1662	TEMOZOLOMIDA 5MG/GENERICO CX C/5 CAP SUN FARMACEUTICA	5
146769	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	10.200
147044	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
152062	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	130
153242	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	100
156102	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	50
158509	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	50
158509	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	136
159780	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	9.000
150904	2591	BLEOMICINA SULFATO 15U/BONAR SOL INJ 1 FA + DIL 5ML (2° A 8°C) - ACHE	20
155722	2698	FILGRASTIM 30MU(300MCG)-1ML CX 5FA (2 A 8°C) - ACHE	50
155996	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	130
157992	2698	FILGRASTIM 30MU(300MCG)-1ML CX 5FA (2 A 8°C) - ACHE	80
158337	2591	BLEOMICINA SULFATO 15U/BONAR SOL INJ 1 FA + DIL 5ML (2° A 8°C) - ACHE	30
159778	2698	FILGRASTIM 30MU(300MCG)-1ML CX 5FA (2 A 8°C) - ACHE	80
120354	1292	ONDANSETRONA 2MG/ML-4ML/NAUSEDRON Cx C/10 AMP CRISTALIA	960
120368	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	50
120370	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
120432	461	CLORETO DE SODIO 09%- 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	2.000
120784	1366	PIPERACILINA+TAZOBACTAM 4,5G/GENERICO IV EUROFARMA	500
121123	1387	PREDNISONA/CRISPRED 5 MG CX 200 CP CRISTALIA	200
121123	1488	ROPIVACAINA 10MG/ML-20ML/ROPI ESTERIL Cx 5 Unid CRISTALIA	25
121123	1498	ROSUVASTATINA CALCICA 10MG/CRESTOR COMP Cx/30 Unid ASTRAZENECA	30

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

143276	2342	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P CX 100 UNID LEMGRUBER	40.000
143879	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
145262	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	40
121934	66	AGULHA HIPODERMICA ESTERIL 13 X 0,45 CX/100 UNID DESCARPACK	200
121934	1553	SERINGA DESCARTAVEL SEM AGULHA SLIP 5ML CX/100 UNID DESCARPACK	2.300
122905	66	AGULHA HIPODERMICA ESTERIL 13 X 0,45 CX/100 UNID DESCARPACK	1.000
122905	154	ATADURA DE CREPOM N/ESTERIL 20CMX1,8M EDUARDA PCT UN - AMERICA	12
122905	836	GEL VIC PARA ELETRODO FR/1KG (FLIP TOP) CX/12 UNID - VICPHARMA	24
123533	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
124513	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
147695	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
147695	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	40
148195	1822	MIDAZOLAM 15MG/DORMIRE Cx C/20 COMP (B1) CRISTALIA	20
149731	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	12
150224	598	DIPIRIDAMOL 10MG/2ML/PERSANTIN Cx 5 AMP BOEHRINGER	140
150257	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	5
151069	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	75
151212	471	CLOREXIDINA ANTISSEPTICO BUCAL 0,12% FR/250ML CX/12 UNID - VICPHARMA/ CHLORCLEAR 0,12%	24
151698	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
151939	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
152057	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	3.472
152057	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	4.032
152059	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	20
152202	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
153415	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	1.176
153608	2594	MASCARA TRIPLA EVA C/50UND	18.700
153783	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
153783	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
153783	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	160
154334	1062	LIDOCAINA 10% SPRAY 50ML/XYLESTESIN /CX 1 FR CRISTALIA	6
154452	2343	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M CX 100 UNID LEMGRUBER	40.000
155661	1895	DOMPERIDONA 1MG/ML 100ML/GENERICO/CX1 FR/ EUROFARMA	45
156086	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	4
157266	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	8.400
157557	1123	MASCARA CIRURGICA DESCARTAVEL TRIPLA COM ELASTICO CX C 50 UNID/CART DESCARPACK	20.000
158692	1056	LEVOTIROXINA SODICA 50MCG/SYNTHROID Cx C/30 COMP ABBOTT	810
159380	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	7.980
159598	2527	BICARBONATO DE SODIO 8,4% - 10ML AMP PLASTICA C/ 200 - SAMTEC	1.200
146514	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
146514	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
147044	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
151356	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	100
152062	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	8.910

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

152584	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	1.590
159780	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	110
150228	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	200
153449	2591	BLEOMICINA SULFATO 15U/BONAR SOL INJ 1 FA + DIL 5ML (2° A 8°C) - ACHE	20
156638	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	10
156659	2698	FILGRASTIM 30MU(300MCG)-1ML CX 5FA (2 A 8°C) - ACHE	50
157458	2698	FILGRASTIM 30MU(300MCG)-1ML CX 5FA (2 A 8°C) - ACHE	20
120432	1188	METRONIDAZOL 5MG/ML-100ML/NIDAZOFARMA FARMACE CX/60 UNID	60
120590	1188	METRONIDAZOL 5MG/ML-100ML/NIDAZOFARMA FARMACE CX/60 UNID	120
120659	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
120659	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
120784	1594	SORO FISIOLOGICO BO 0,9%-100ML - CX/60	1.380
120958	1538	SERINGA DE INSULINA 1ML C/AG 13X0,45 CX/100 UNID DESCARPACK	5.000
121123	894	HEPARINA SODICA 5.000UI/0,25ML/HEMOFOL Cx C/25 AMP CRISTALIA	775
121183	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
121351	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
126246	378	CICLOFOSFAMIDA 200MG/GENUXAL IV Cx/1 F/A (2 a 25C) BAXTER	100
126246	1816	CICLOFOSFAMIDA 1G/GENUXAL IV Cx/ 1F/A (2 a 25C) BAXTER	87
126565	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
126565	1013	LETROZOL 2,5MG/GENERICO Cx 28 COMP SUN FARMACEUTICA	84
127209	862	GLICOSE 50% 10 ML C/200 UNID FARMACE	1.600
128066	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
128763	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	150
130787	1661	TEMOZOLOMIDA 250 MG/GENERICO Cx 5 Unid SUN FARMACEUTICA	5
132526	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
132526	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	8
133410	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
133579	1815	ADESIVO SELANTE DE FIBRINA 4ML/TISSEEL LYO.(2 A 8C)/CX 1 FR BAXTER	1
133764	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
134164	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
134164	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
134314	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	1.700
135076	1552	SERINGA DESCARTAVEL S/AG LUER SLIP 20ML CX/ 50 UNID DESCARPACK	450
135088	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	1.200
136044	355	CEFTRIAXONA SODICA 1G/GENERICO CX C/50 F/A - IV/IM	400
136056	467	CLOREXIDINA ALCOOLICA 0,5% 1000ML CX/12 UNID - VICPHARMA	36
136175	102	ALMOTOLIA CLOREXIDINA SOL. ALCOOLICA 0,5% ANTISSPETICO FR/100ML CX/24 UNID CX /24 UNID - VICPHARMA	144
137019	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
137208	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
137208	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	3
137208	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
137382	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	150
137516	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
138000	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
138397	2052	OLIMEL N9E 1000ML BOLSA PLAST CX 6 UNID BAXTER	18

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

131328	1661	TEMOZOLOMIDA 250 MG/GENERICO Cx 5 Unid SUN FARMACEUTICA	5
133551	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
134164	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
134307	738	EXEMESTANO 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 GENERICO SUN PHARMA	150
134458	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	570
135089	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	28
135307	1215	MORFINA 0,1MG/ML-1ML/DIMORF ESTERIL Cx C/50 ETJ (A1) CRISTALIA	50
135988	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
135988	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
136461	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
136762	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
137239	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
138000	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
138014	471	CLOREXIDINA ANTISSEPTICO BUCAL 0,12% FR/250ML CX/12 UNID - VICPHARMA/ CHLORCLEAR 0,12%	168
138361	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
138624	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
139188	591	DIMENIDRINATO+PIRIDOXINA CLORIDRATO+GLICOSE+FRUTOSE 3MG/ML+5MG/ML+100MG/ML 10ML/DRAMIN B6 DL CX 100 AMP TAKEDA	100
140030	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	20
140459	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	38
140462	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	30
140964	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
141602	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
141698	564	DEXMEDETOMIDINA 100MCG/ML-2ML/GENERICO CX 5 FA - EUROFARMA	250
142024	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	3.000
142122	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
142885	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
143277	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
143324	1479	RIVAROXABANA 15MG/ XARELTO Cx/ 28 Unid BAYER	112
143544	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	8
143544	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	16
143635	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	136
143635	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
144091	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	100
144235	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
144386	115	ALTEPLASE 10 MG /ACTILYSE 10MG/10ML/CX/1 UNID	2
144604	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
144604	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
144842	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	80
145034	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	40
122119	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	64
122119	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	64
123533	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
123719	757	FENTANILA 0,05MG/ML-10ML/FENTANEST Cx C/25 F/A (A1) CRISTALIA	300
125183	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	18.870
125184	1827	ALTEPLASE 20 MG/ACTILYSE F/A 20 ML Cx 1 Unid BOEHRINGER	3
125186	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

131047	1658	TEMOZOLOMIDA 100 MG /GENERICO/ CX 5 SUN FARMACEUTICA	30
131277	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
131520	1815	ADESIVO SELANTE DE FIBRINA 4ML/TISSEEL LYO (2 A 8C)/CX 1 FR BAXTER	1
133410	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
133410	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
133527	1662	TEMOZOLOMIDA 5MG/GENERICO CX C/5 CAP SUN FARMACEUTICA	10
134458	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	450
134836	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
135088	1662	TEMOZOLOMIDA 5MG/GENERICO CX C/5 CAP SUN FARMACEUTICA	10
135089	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	36
135307	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	120
135664	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
135866	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
136175	355	CEFTRIAXONA SODICA 1G/GENERICO CX C/50 F/A - IV/IM	500
136175	467	CLOREXIDINA ALCOOLICA 0,5% 1000ML CX/12 UNID - VICPHARMA	108
136175	695	ESCOVA CLOREXIDINA SOLUÇÃO DEGERMANTE 2% / CX C/48 UNID - VICPHARMA	816
136461	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
136461	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
136555	473	CLOREXIDINA DEGERMANTE 2% 1000 ML UNID - VICPHARMA	108
137208	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
137516	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
138000	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
138361	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
138486	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	252
138624	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
138624	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
138894	1479	RIVAROXABANA 15MG/ XARELTO Cx/ 28 Unid BAYER	56
139019	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
139451	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	5.000
139453	1600	SORO FISIOLOGICO 0,9%-250ML SISTEMA FECHADO CX/50 BO	400
139863	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
139930	553	DEXAMETASONA 4MG/ML - 2,5ML/GENERICO /CX 100 AP FARMACE	1.000
140066	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	198
140964	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	16
141244	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
141708	1662	TEMOZOLOMIDA 5MG/GENERICO CX C/5 CAP SUN FARMACEUTICA	5
141770	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	160
141902	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
142431	1817	ALFAPORACTANTO/CUROSURF 80MG/ML/3ML (2 A 8C)/CX 1 FR CHIESI	12
142522	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	1.440
142642	954	INSULINA HUMANA N 100UI/ML-10ML/INSUNORM N Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	30
142719	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	3.240
142719	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	25
142946	1817	ALFAPORACTANTO/CUROSURF 80MG/ML/3ML (2 A 8C)/CX 1 FR CHIESI	12

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

125194	568	DEXTROCETAMINA 50MG/ML 10ML/KETAMIN Cx C/25 F/A (C1) CRISTALIA	25
148199	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	90
148199	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	4.928
148403	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
149243	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	40
149381	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
149689	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	150
149689	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	10.200
149699	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	20
150110	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	5
150374	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
150704	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	48
150890	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	20
152057	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	70
152059	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	30
152591	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
153233	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	910
153326	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
153326	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	240
153415	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	6.328
153869	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	20.380
153964	2089	ALMOTOLIA ALCOOL 70% ANTISSEP 100ML BICO TWIST OFF C/30 UND - RIOQUIMICA	120
154334	710	ESPIRONOLACTONA 25MG/GENERICO CX C/30 COMP EMS/SIGMA FARMA	2.010
154449	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	400
154754	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	20
154860	1111	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P Cx 100 Unid. DESCARPACK	490
155661	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	45
155661	1895	DOMPERIDONA 1MG/ML 100ML/GENERICO/CX1 FR/ EUROFARMA	6
157256	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	10
157601	115	ALTEPLASE 10 MG /ACTILYSE 10MG/10ML/CX/1 UNID	3
158314	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	8.400
159380	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	20
159775	379	CICLOFOSFAMIDA 50MG/GENUXAL Cx C/50 DRG (2 a 8C) BAXTER	250
159775	2674	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN CX C/100 CAPS - TAKEDA	100
145585	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
146140	2271	GLICOSE 25% 10ML CX 200 UND - SAMTEC	200
146804	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
146974	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	20.000
152065	2591	BLEOMICINA SULFATO 15U/BONAR SOL INJ 1 FA + DIL 5ML (2° A 8°C) - ACHE	30
154870	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	22
155216	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	200
156638	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	77

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

149269	2058	LUVA PROC NAO CIRURG COM PO M DESCARPACK CX 100 UNIDADES	40.000
149684	143	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN Cx C/100 CAPS SHIRE	100
149685	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	90
149699	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
150311	1629	SULFADIAZINA DE PRATA 1%/DERMAZINE BISNAGA 100 G SILVESTRE	30
150704	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
150889	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	360
150926	2061	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P CX 100 UNID. DESCARPACK	19.800
151012	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	10
151069	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	80
151939	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	20
152202	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	20
152816	2089	ALMOTOLIA ALCOOL 70% ANTISSEP 100ML BICO TWIST OFF C/30 UND - RIOQUIMICA	810
153593	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	3.990
153959	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	320
153964	2089	ALMOTOLIA ALCOOL 70% ANTISSEP 100ML BICO TWIST OFF C/30 UND - RIOQUIMICA	610
153985	2343	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M CX 100 UNID LEMGRUBER	7.900
154070	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	9.016
154189	1827	ALTEPLASE 20 MG/ACTILYSE F/A 20 ML Cx 1 Unid BOEHRINGER	1
155215	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	10
155218	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	12.360
155335	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	30.000
156223	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	17.310
156775	1123	MASCARA CIRURGICA DESCARTAVEL TRIPLA COM ELASTICO CX C 50 UNID/CART DESCARPACK	15.000
156913	444	CLONIDINA CLORIDRATO 0,100 MG/ATENSINA 0,100 MG CX/ 30 UNID	990
158590	320	CARVEDILOL 12,5 MG/KARVIL Cx 30 COMP TORRENT TORRENT DO BRASIL	900
159851	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	9.240
146140	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	200
146514	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
146768	143	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN Cx C/100 CAPS SHIRE	100
146804	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
151356	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	10.200
157389	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	140
158509	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	9.000
159780	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	90
149268	2360	ALPROSTADIL 20MCG/PROSTAVASIN INJ CX/10 AMP - BIOSINTETICA	50
150904	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	50
154072	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	250
155995	2697	SUGAMADEX SODICO 100MG/ML-2ML/LESSAV SOL INJ 10 FA - ACHE	10
156085	2591	BLEOMICINA SULFATO 15U/BONAR SOL INJ 1 FA + DIL 5ML (2° A 8°C) - ACHE	10
158337	2698	FILGRASTIM 30MU(300MCG)-1ML CX 5FA (2 A 8°C) - ACHE	70
139455	1248	NITROGLICERINA 5MG/ML-10ML/TRIDIL Cx 10 Unid CRISTALIA	20

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

Cód.: 1695

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

154754	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
155462	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	20
155661	214	BICARBONATO DE SODIO 8,4%-10ML/GENERICO Cx/100 Unid FARMACE	100
158304	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	10
158304	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	6
158563	1827	ALTEPLASE 20 MG/ACTILYSE F/A 20 ML Cx 1 Unid BOEHRINGER	2
158593	2499	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/WOSULIN CX 1 (2 A 8°C) BIOMM	35
159518	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	24
159518	2615	ENOXAPARINA 40 MG/0,4 ML/GHEMAXAN/ SIST SEGUR CT 10 SER - BIOMM SA	60
146141	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
147044	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
147044	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
157389	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	60
148293	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	150
150503	2360	ALPROSTADIL 20MCG/PROSTAVASIN INJ CX/10 AMP - BIOSINTETICA	50
155216	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	18
146591	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	10
120354	1141	MEROPENEM 500MG/GENERICO IV CX/25 UNID	200
120368	461	CLORETO DE SODIO 09%- 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	15.000
120659	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
120751	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	64
121123	1066	LIDOCAINA 2% GELEIA 30G/XYLESTESIN Cx C/10 BISNAGA CRISTALIA	90
121123	1188	METRONIDAZOL 5MG/ML-100ML/NIDAZOFARMA FARMACE CX/60 UNID	120
121326	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
121394	1215	MORFINA 0,1MG/ML-1ML/DIMORF ESTERIL Cx C/50 ETJ (A1) CRISTALIA	200
125730	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	118
125730	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	62
125730	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	18
125766	111	ALMOTOLIA TINTURA DE BENJOIN SOL. A 20% FR/100 ML CX/24 UNID- VICPHARMA	48
126077	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	320
126170	1215	MORFINA 0,1MG/ML-1ML/DIMORF ESTERIL Cx C/50 ETJ (A1) CRISTALIA	200
126170	1613	SORO GLICOSADO 5%-100ML CX/84 UNID SISTEMA FECHADO BAXTER	168
126565	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	7
126565	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	3.780
127588	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
128066	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
128066	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
128763	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	6.390
129814	1662	TEMOZOLOMIDA 5MG/GENERICO CX C/5 CAP SUN FARMACEUTICA	20
129835	1220	MORFINA 30MG/DIMORF Cx C/50 COMP (A1) CRISTALIA	200
130098	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
130471	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
130976	1219	MORFINA 1MG/ML-2ML/DIMORF ESTERIL Cx C/50 ETJ (A1) CRISTALIA	100
131045	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	17.250

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

139188	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	384
139188	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	420
139863	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
139863	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	8
139863	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
140465	379	CICLOFOSFAMIDA 50MG/GENUXAL Cx C/50 DRG (2 a 8C) BAXTER	500
140742	1817	ALFAPORACTANTO/CUROSURF 80MG/ML/3ML (2 A 8C)/CX 1 FR . CHIESI	12
140964	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
141386	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	1.110
141708	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	2.520
141710	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	7.230
141710	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	4.770
141902	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
141993	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	1.500
142229	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	40
142423	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
142719	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	60
142890	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
143549	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	5
143994	954	INSULINA HUMANA N 100UI/ML-10ML/INSUNORM N Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	42
144400	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	100
144604	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
144611	2343	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M CX 100 UNID LEMGRUBER	58.000
122198	349	CEFTRIAXONA 1G GENERICO CX C/100 IV BLAU FARMACEUTICA	100
122905	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	270
124054	1387	PREDNISONA/CRISPRED 5 MG CX 200 CP CRISTALIA	400
124841	2075	MASCARA DESCARTAVEL TRIPLA COM TIRAS DE ELASTICO/LMS	40
125184	115	ALTEPLASE 10 MG /ACTILYSE 10MG/10ML/CX/1 UNID	2
125186	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	147
125186	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
125194	1462	RISPERIDONA 1MG/RISPERIDON Cx C/200 COMP (C1) CRISTALIA	200
147497	1658	TEMOZOLOMIDA 100 MG /GENERICO/ CX 5 SUN FARMACEUTICA	30
147695	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
148403	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
149699	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
150017	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
150881	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
151112	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	16
152429	2023	ALTEPLASE 50MG/50ML(1MG/ML)/ACTILYSE FA/CX 1 FR - BOEHRINGER	3
152591	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	51
153026	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
153964	2089	ALMOTOLIA ALCOOL 70% ANTISSEP 100ML BICO TWIST OFF C/30 UND - RIOQUIMICA	240
154298	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	320
154754	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
154754	875	GLUCERNA RPB CHOCOLATE/ 200ML - ABBOTT	32

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

Cód.: 1695

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

125766	471	CLOREXIDINA ANTISSEPTICO BUCAL 0,12% FR/250ML CX/12 UNID - VICPHARMA/ CHLORCLEAR 0,12%	48
126145	37	ACIDO TRANEXAMICO 250MG/5ML-5ML/TRANSAMIN CX/5 AMP ZYDUS	600
126145	436	CLONAZEPAM 2 MG /ZILEPAM CX 480 CP (B1)	480
126170	1884	PAPEL LENÇOL LEFLEX ECO 70X50 100% FIBRA/FLEXPELL	50
126767	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
126986	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	5.404
129814	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	20
129839	884	HALOPERIDOL 5MG/HALO Cx C/200 COMP (C1) CRISTALIA	200
130427	1551	SERINGA DESCARTAVEL SEM AGULHA SLIP 10ML CX/100 UNID DESCARPACK	4.000
130678	1591	SORO FISIOLOGICO 0,9%-1000ML BOLSA Cx/16 Unid BAXTER	96
131047	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	10
131960	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	16
132526	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
132974	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
133410	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	85
133447	250	BROMOPRIDA 10MG/2ML/GENERICO CX 50 AMP WASSER FARMA	1.200
133496	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	50
133527	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	30
133764	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	62
135200	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
135200	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
135859	61	AGUA P/INJECAO 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	6.000
136555	444	CLONIDINA CLORIDRATO 0,100 MG/ATENSINA 0,100 MG CX/ 30 UNID	810
136762	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	15
137019	61	AGUA P/INJECAO 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	7.000
138014	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	80
139350	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
139453	1958	SORO FISIOLOGICO 0,9%-500ML SISTEMA FECHADO CX/24 UNID FARMACE	216
140072	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	420
140072	1329	PARACETAMOL 200MG/ML-15ML/GENERICO Cx C/100 UNID FARMACE	70
140072	1822	MIDAZOLAM 15MG/DORMIRE Cx C/20 COMP (B1) CRISTALIA	40
140393	874	GLUCERNA RPB BAUNILHA/ 200ML/ PC C/4 UN ABBOTT	12
140393	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
140463	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	6.600
140964	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	15
141178	954	INSULINA HUMANA N 100UI/ML-10ML/INSUNORM N Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	30
141994	124	AMINOFILINA 24MG/ML-10ML/GENERICO C/100 AMPOLAS FARMACE	100
142423	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
142653	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
143277	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
143544	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
144087	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	200
144096	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	2.828
144231	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	15.000
144604	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

120368	954	INSULINA HUMANA N 100UI/ML-10ML/INSUNORM N Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	40
120370	983	JEVITY HICAL RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
120370	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
120432	894	HEPARINA SODICA 5.000UI/0,25ML/HEMOFOL Cx C/25 AMP CRISTALIA	200
121183	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
121351	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
125766	1218	MORFINA 10MG/ML-1ML/DIMORF CX C/50 AMP (A1) CRISTALIA	300
125766	1438	REMIFENTANILA CLOR 2 MG 5 F/A/GENERICO(A1) CRISTALIA	30
125766	1462	RISPERIDONA 1MG/RISPERIDON Cx C/200 COMP (C1) CRISTALIA	200
126767	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
126986	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	282
127691	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	20
128066	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
128824	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	48
129807	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	1.380
130384	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
130960	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	320
130976	1554	SERINGA DESCARTAVEL 60ML S/AGULHA BICO SLIP CX25 UNID - DESCARPACK	100
131045	237	BORTEZOMIBE 3,5 MG/GENERICO IM IV F/A SANDOZ	20
131045	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	164
131266	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
131266	874	GLUCERNA RPB BAUNILHA/ 200ML/ PC C/4 UN ABBOTT	16
133098	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	1.620
133527	1658	TEMOZOLOMIDA 100 MG /GENERICO/ CX 5 SUN FARMACEUTICA	15
133764	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
134164	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
135076	143	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN Cx C/100 CAPS SHIRE	100
135988	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	8
136056	102	ALMOTOLIA CLOREXIDINA SOL. ALCOOLICA 0,5% ANTISSPETICO FR/100ML CX/24 UNID CX /24 UNID - VICPHARMA	120
136056	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	1.500
136175	1215	MORFINA 0,1MG/ML-1ML/DIMORF ESTERIL Cx C/50 ETJ (A1) CRISTALIA	100
136555	1396	PROMETAZINA 25MG/PAMERGAN Cx 200 COMP CRISTALIA	200
136856	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	86
137019	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	150
137019	2128	AGULHA DESC 40X1,2 CX 100 UNID LABOR IMPORT	8.800
137296	37	ACIDO TRANEXAMICO 250MG/5ML-5ML/TRANSAMIN CX/5 AMP ZYDUS	260
137296	919	HIOSCINA/ESCOPOLAMINA BUTILB 20 MG/ML/GENERICO Cx 100 Unid FARMACE	700
137999	653	ENOXAPARINA 40MG/0,4ML/VERSA C/DISP DE SEGURANCA CX/6 UNID	126
138361	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	48
138484	1594	SORO FISIOLOGICO BO 0,9%-100ML - CX/60	1.020
138893	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	80
139019	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
139099	115	ALTEPLASE 10 MG /ACTILYSE 10MG/10ML/CX/1 UNID	2
139188	444	CLONIDINA CLORIDRATO 0,100 MG/ATENSINA 0,100 MG CX/ 30 UNID	240

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

145637	1817	ALFAPORACTANTO/CUROSURF 80MG/ML/3ML (2 A 8C)/CX 1 FR CHIESI	4
146514	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	80
146769	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	150
150658	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	10
150904	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	220
156085	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	207
157127	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	293
120432	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	20
120450	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	10.020
120590	563	DEXMEDETOMIDINA 100MCG/ML-2ML/GENERICO CX 5 FA - VOLPHARMA	30
120659	667	ENSURE PLUS TETRA BAUNILHA/ 200ML/ 1 Unid ABBOTT	27
120659	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
120751	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
120813	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
120958	1110	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M Cx 100 Unid. DESCARPACK	35.000
121123	526	DESLANOSIDEO 0,2MG/ML-2ML/DESLANOL UNIAO QUIMICA	50
121123	1594	SORO FISIOLOGICO BO 0,9%-100ML - CX/60	74
121394	1553	SERINGA DESCARTAVEL SEM AGULHA SLIP 5ML CX/100 UNID DESCARPACK	2.200
125730	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	42
125766	276	BUPIVACAINA+GLICOSE (0,5%+8%)-5MG/ML-4ML/NEOCAINA C/40 PESADA ESTERIL CRISTALIA	80
125766	276	BUPIVACAINA+GLICOSE (0,5%+8%)-5MG/ML-4ML/NEOCAINA C/40 PESADA ESTERIL CRISTALIA	40
126077	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
126077	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
126565	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	10
126565	1013	LETROZOL 2,5MG/GENERICO Cx 28 COMP SUN FARMACEUTICA	28
126674	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	3.600
126767	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	8
128763	143	ANAGRELIDA 0,5MG/AGRYLIN Cx C/100 CAPS SHIRE	100
128763	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	8.910
129299	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
129814	1658	TEMOZOLOMIDA 100 MG /GENERICO/ CX 5 SUN FARMACEUTICA	10
129839	1552	SERINGA DESCARTAVEL S/AG LUER SLIP 20ML CX/ 50 UNID DESCARPACK	3.000
130559	433	CLONAZEPAM 0,5MG/CLOPAM Cx C/200 COMP (B1) CRISTALIA	200
130680	1815	ADESIVO SELANTE DE FIBRINA 4ML/TISSEEL LYO (2 A 8C)/CX 1 FR BAXTER	2
131047	1661	TEMOZOLOMIDA 250 MG/GENERICO Cx 5 Unid SUN FARMACEUTICA	5
132526	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
132974	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
133410	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	35
133764	874	GLUCERNA RPB BAUNILHA/ 200ML/ PC C/4 UN ABBOTT	15
133768	1827	ALTEPLASE 20 MG/ACTILYSE F/A 20 ML Cx 1 Unid BOEHRINGER	2
136555	250	BROMOPRIDA 10MG/2ML/GENERICO CX 50 AMP WASSER FARMA	700
136555	591	DIMENIDRINATO+PIRIDOXINA CLORIDRATO+GLICOSE+FRUTOSE 3MG/ML+5MG/ML+100MG/ML 10ML/DRAMIN B6 DL CX 100 AMP TAKEDA	600
136555	698	ESCOVA/ESPUMA SECA ASSEPSIA VIC CX/48 UNID - VICPHARMA	528

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

149731	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	20
150017	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
150017	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
150254	2615	ENOXAPARINA 40 MG/0,4 ML/GHEMAXAN/ SIST SEGUR CT 10 SER - BIOMM SA	1.500
150881	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
151069	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	145
151112	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
151702	1141	MEROPENEM 500MG/GENERICO IV CX/25 UNID	400
151939	2542	ENSURE PLUS ADVANCE 500ML BAUNILHA 1 UN – ABBOTT	32
153233	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	29.090
153326	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
153326	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	480
153415	48	ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS CX/1UNID/GENERICO SUN PHARMACEUTIC	95
153869	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	430
153964	2089	ALMOTOLIA ALCOOL 70% ANTISSEP 100ML BICO TWIST OFF C/30 UND - RIOQUIMICA	3.060
154298	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	22
155218	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	4.260
155408	2271	GLICOSE 25%*10ML CX 200 UND - SAMTEC	200
155410	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	180
155661	214	BICARBONATO DE SODIO 8,4%-10ML/GENERICO Cx/100 Unid FARMACE	400
155661	1895	DOMPERIDONA 1MG/ML 100ML/GENERICO/CX1 FR/ EUROFARMA	5
156086	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	50
156086	1781	VINORELBINA TART 20 MG/NAVELBINE 20 MG CX 1 UNID (2°A 8°C) PIERRE FABRE	6
156223	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	12.690
158510	1800	SEVOFLURANO 250 ML/SEVONESS CX 6 FR (C1) BAXTER	8
145584	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	88
145592	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	9.000
146141	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	40
146569	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	300
153242	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	3.360
153242	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	21.630
156102	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	5.010
157389	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	9.000
158509	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	24
154072	2591	BLEOMICINA SULFATO 15U/BONAR SOL INJ 1 FA + DIL 5ML (2° A 8°C) - ACHE	30
154096	2534	BORTEZOMIBE 3,5MG/TOVAR INJ CT 1 FA - ACHE	20
120370	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
120450	819	FULVESTRANTO /VEQUILE 250MG/5ML Cx 2 Unid. (2º A 8º) SANDOZ	26
120652	1815	ADESIVO SELANTE DE FIBRINA 4ML/TISSEEL LYO (2 A 8C)/CX 1 FR BAXTER	1
120784	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	10
120784	1407	PROPOFOL 10MG/ML-20ML/PROPOVAN Cx/10 F/A (C1) (15 a 30C) CRISTALIA	300
120958	1111	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P Cx 100 Unid. DESCARPACK	57.500
121123	1	POLIMIXINA B SULFATO 500.000UI/GENERICO CX/5 F/A	10
121123	862	GLICOSE 50% 10 ML C/200 UNID FARMACE	400
125730	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	15

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

136555	2019	AMOXICILINA 500MG +CLAVULANATO 125MG/CLAVULIN CX 21 CP GSK	252
136555	2128	AGULHA DESC 40X1,2 CX 100 UNID LABOR IMPORT	8.800
137208	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
137238	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	200
137296	250	BROMOPRIDA 10MG/2ML/GENERICO CX 50 AMP WASSER FARMA	3.800
137296	355	CEFTRIAXONA SODICA 1G/GENERICO CX C/50 F/A - IV/IM	550
137296	919	HIOSCINA/ESCOPOLAMINA BUTILB 20 MG/ML/GENERICO Cx 100 Unid FARMACE	200
137396	61	AGUA P/INJECAO 10 ML Cx/200 Unid FARMACE	10.000
137516	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	8
138000	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	30
138000	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
138000	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
138894	1062	LIDOCAINA 10% SPRAY 50ML/XYLESTESIN /CX 1 FR CRISTALIA	20
139263	1650	TAMOXIFENO 20MG/GENERICO CX 30 COMP - SANDOZ	6.000
140072	2043	FUROSEMIDA 10MG/ML (20MG/2ML)/FUROSEFARMA INJ CX/100 UNID FARMACE	600
140459	144	ANASTROZOL 1MG/ANYA COM REV C/ 28CP - SUN FARMACEUTICA	1.512
140459	1660	TEMOZOLOMIDA 20 MG/ GENERICO CX 5 UNID SUN FARMACEUTICA	25
140465	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
140463	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	130
140964	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
141029	591	DIMENIDRINATO+PIRIDOXINA CLORIDRATO+GLICOSE+FRUTOSE 3MG/ML+5MG/ML+100MG/ML 10ML/DRAMIN B6 DL CX 100 AMP TAKEDA	500
141158	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	200
141706	833	GEFITINIBE 250MG/ IRESSA Cx/ 30 Unid ASTRAZENECA	30
141708	1658	TEMOZOLOMIDA 100 MG /GENERICO/ CX 5 SUN FARMACEUTICA	45
141708	1661	TEMOZOLOMIDA 250 MG/GENERICO Cx 5 Unid SUN FARMACEUTICA	10
142720	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	150
142890	876	GLUCERNA RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	32
143549	1658	TEMOZOLOMIDA 100 MG /GENERICO/ CX 5 SUN FARMACEUTICA	5
144482	2343	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M CX 100 UNID LEMGRUBER	40.000
145026	464	CLORETO DE SODIO 20%-10 ML Cx/200 UNID FARMACE	1.000
121934	349	CEFTRIAXONA 1G GENERICO CX C/100 IV BLAU FARMACEUTICA	200
122398	1600	SORO FISIOLOGICO 0,9%-250ML SISTEMA FECHADO CX/50 BO	350
122905	154	ATADURA DE CREPOM N/ESTERIL 20CMX1,8M EDUARDA PCT UN - AMERICA	96
123533	1353	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
124132	349	CEFTRIAXONA 1G GENERICO CX C/100 IV BLAU FARMACEUTICA	300
124191	355	CEFTRIAXONA SODICA 1G/GENERICO CX C/50 F/A - IV/IM	1.500
124513	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
125186	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
125194	1625	SUFENTANILA 5MCG/ML-2ML ESTERIL/FASTFEN Cx C/30 ESTJ (A1) CRISTALIA	30
147695	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
148528	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	100
148781	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
148781	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

Cód.: 1695

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

122905	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	330
123533	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	240
124513	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	80
124820	1654	TEICOPLANINA 400 MG FA+ DILUENTE 3ML/GENERICO CX/5 UNID EUROFARMA	50
125183	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	120
147087	133	AMOXICILINA+CLAVULANATO (1000MG+200MG)/GENERICO/CX 10 FR	500
147673	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	20.000
148199	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	2.640
148528	601	DIPIRONA 500MG/ML-2ML/DIPIFARMA Cx/100 Unid FARMACE	100
149199	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	1.020
149243	870	GLUCERNA 1,5 RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	40
149381	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	120
149381	1300	OSMOLITE PLUS HN RTH/ 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	24
149508	2343	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M CX 100 UNID LEMGRUBER	60.000
150017	669	ENSURE PROTEIN RPB BAUNILHA/ 220ML/ 1 Unid. ABBOTT	20
150224	954	INSULINA HUMANA N 100UI/ML-10ML/INSUNORM N Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	60
150224	956	INSULINA HUMANA R 100UI/ML-10ML/INSUNORM Cx/1 (2 a 8C) ASPEN PHARMA	100
150311	1183	METOPROLOL 50MG/SELOZOK Cx C/30 Unid LIB. CONTROLADA ASTRAZENECA	2.520
150881	2386	PERATIVE RTH/ 1000ML/ 1 UNID. ABBOTT	160
151112	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
153026	874	GLUCERNA RPB BAUNILHA/ 200ML/ PC C/4 UN ABBOTT	12
153026	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	160
153869	170	AVENTAL ESPECIAL DESCARTAVEL MANGA LONGA PCT/10 UNID DESCARPACK	1.360
153959	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	400
153985	2342	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P CX 100 UNID LEMGRUBER	20.000
153985	2343	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. M CX 100 UNID LEMGRUBER	47.100
154189	1827	ALTEPLASE 20 MG/ACTILYSE F/A 20 ML Cx 1 Unid.BOEHRINGER	2
154298	1299	OSMOLITE HICAL RTH / 1000ML/ 1 Unid. ABBOTT	218
154452	2342	LUVA PARA PROC. NAO CIRURGICO COM PO/ TAM. P CX 100 UNID LEMGRUBER	18.700
155219	1661	TEMOZOLOMIDA 250 MG/GENERICO Cx 5 Unid SUN FARMACEUTICA	15
155410	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	120
155661	1895	DOMPERIDONA 1MG/ML 100ML/GENERICO/CX1 FR/ EUROFARMA	23
155661	1895	DOMPERIDONA 1MG/ML 100ML/GENERICO/CX1 FR/ EUROFARMA	37
156086	294	CAPECITABINA 500 MG/GENERICO Cx/120 Unid.SUN FARMACEUTICA	4.200
156141	1782	VINORELBINA TART 30 MG/ NAVELBINE 30 MG CX 1 UNID (2° A 8°C) PIERRE FABRE	20
156511	1056	LEVOTIROXINA SODICA 50MCG/SYNTHROID Cx C/30 COMP ABBOTT	510
157895	553	DEXAMETASONA 4MG/ML - 2,5ML/GENERICO /CX 100 AP FARMACE	400
158590	2761	HIDRALAZINA 25MG/APRESOLINA CX 60 DRG - NOVARTIS	60
159518	1141	MEROPENEM 500MG/GENERICO IV CX/25 UNID	125
159844	801	FOLINATO DE CALCIO 10MG/ML INJ/GENERICO CX 10 FR 30 ML 2 ° A 8 °C EUROFARMA LICITACAO	120
145592	1016	LEUPRORRELINA ACETATO 7,5MG/LECTRUM (2 A 25C)/CX 1 UN SANDOZ	150

Rua Manoel Braga Machado, nº02 - Bairro Ferroviários - Fone: (28) 3526-6166
CEP: 29308-065 - Cachoeiro de Itapemirim - Espírito Santo

Cód.: 1695

hospital
EVANGÉLICO
Cachoeiro de Itapemirim

159845	2465	ALFAEPOETINA (ERITROPOIETINA) 4.000UI/HEMAX ERITRON/ AMP DIL X 2 ML - ACHE	150

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim (ES), 17 de junho de 2022.

Atenciosamente,

MARCO ANTONIO GOMES

27.193.705/0001-29
Hospital Evangélico de
Cachoeiro de Itapemirim
Rua Anacleto Ramos, nº 55
Ferroviário - CEP 29.308-020
Cachoeiro de Itapemirim - ES

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: COSTA CAMARGO COM. DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA
CNPJ: 36.325.157/0001-34

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 15:42:45 do dia 24/10/2022 <hora e data de Brasília>.
Válida até 22/04/2023.
Código de controle da certidão: **826C.BD8C.9543.542E**
Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA FAZENDA

Certidão Negativa de Débitos para com a Fazenda Pública Estadual - MOD. 2

Certidão Nº 20220000973039

Identificação do Requerente: CNPJ N° 36.325.157/0001-34

Certificamos que, até a presente data, não existe débito contra o portador do Cadastro de Pessoa Jurídica acima especificado, ficando ressalvada à Fazenda Pública Estadual o direito de cobrar quaisquer dívidas que venham a ser apuradas.

Certidão emitida via Sistema Eletrônico de Processamento de Dados, nos termos do Regulamento do ICMS/ES, aprovado pelo Decreto nº 1.090-R, de 25 de outubro de 2002.

Certidão emitida em **03/11/2022**, válida até **01/02/2023**.

A autenticidade deste documento poderá ser confirmada via internet por meio do endereço **www.sefaz.es.gov.br** ou em qualquer Agência da Receita Estadual.

Vitória, 03/11/2022.

Autenticação eletrônica: **001D.1C35.FAF0.F900**

PREFEITURA MUNICIPAL DE VILA VELHA

AVENIDA SANTA LEOPOLDINA, 840 - CEP 29102-375 - COQUEIRAL ITAPARICA - FONE 27 3149-7251

Estado do Espírito Santo

SECRETARIA MUNICIPAL DE FINANÇAS

CERTIDÃO NEGATIVA

DE DÉBITOS PARA COM A FAZENDA PÚBLICA MUNICIPAL

N° 169793/2022

Certificamos que, até a presente data, não existe débito em face do Cadastro Municipal especificado, ressalvando à Fazenda Pública Municipal o direito de cobrar quaisquer dívidas que venham a ser apuradas. Esta certidão refere-se exclusivamente ao Cadastro Municipal, não abrangendo os demais cadastros do sujeito passivo identificado, se for o caso.

Inscrição **01.08.130.0368.001 IdFisico 56140 Situação: Ativo**
Proprietário **COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LT - CNPJ/CPF 36.325.157/0001-34**
Responsável Trib **COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA CNPJ/CPF 36.325.157/0001-34**
Local do Imóvel **29101-800 - RUA JUIZ ALEXANDRE MARTINS DE CASTRO FILHO, 8**
Bairro/Loteamento **ITAPUÃ Quadra: 017 Lote: 008**

VILA VELHA, 28 de Novembro de 2022

Esta Certidão é valida até: 28/12/2022

Data Geração: 28/11/2022 **Data Emissão:** 28/11/2022

Tanto a veracidade da informação quanto a manutenção da condição de não devedor poderá ser verificada na seguinte página da Internet: **www.vilavelha.es.gov.br**

Identificação 3032913

Número da Certidão: 169793/2022

Controle: 56140

ATENÇÃO: Qualquer rasura ou emenda **INVALIDARÁ** este documento.

Certidão emitida gratuitamente pela internet em 28/11/2022

PREFEITURA MUNICIPAL DE VILA VELHA

AVENIDA SANTA LEOPOLDINA, 840 - CEP 29102-375 - COQUEIRAL ITAPARICA - FONE 27 3149-7251

Estado do Espírito Santo

SECRETARIA MUNICIPAL DE FINANÇAS

CERTIDÃO NEGATIVA

DE DÉBITOS PARA COM A FAZENDA PÚBLICA MUNICIPAL

N° 169790/2022

Certificamos que, até a presente data, não existe débito em face do Cadastro Municipal especificado, ressalvando à Fazenda Pública Municipal o direito de cobrar quaisquer dívidas que venham a ser apuradas. Esta certidão refere-se exclusivamente ao Cadastro Municipal, não abrangendo os demais cadastros do sujeito passivo identificado, se for o caso.

CRC	**269597 Crc Original: 269597 Situação: Ativo**
Razão Social/Nome	**COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**
CNPJ / CPF	**36.325.157/0001-34**
Inscrição Estadual/RG	**0**
Endereço	**29101-800 - RUA JUIZ ALEXANDRE MARTINS FILHO, 8**
Bairro	**ITAPUÃ Cidade VILA VELHA Estado ES**

VILA VELHA, 28 de Novembro de 2022

Esta Certidão é valida até: 28/12/2022

Data Geração: 28/11/2022 **Data Emissão:** 28/11/2022

Tanto a veracidade da informação quanto a manutenção da condição de não devedor poderá ser verificada na seguinte página da Internet: **www.vilavelha.es.gov.br**

Identificação 3032910

Número da Certidão: 169790/2022

Controle: 269597

ATENÇÃO: Qualquer rasura ou emenda **INVALIDARÁ** este documento.

Certidão emitida gratuitamente pela internet em 28/11/2022

Voltar Imprimir

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

Inscrição: 36.325.157/0001-34

Razão Social: COSTA CAMARGO COM DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

Endereço: R JUIZ ALEXANDRE MARTINS DE CASTRO FILHO 8 / PRAIA DE ITAPOA / VILA VELHA / ES / 29101-800

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 Servico - 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:06/12/2022 a 04/01/2023

Certificação Número: 2022120600593295927650

Informação obtida em 09/12/2022 08:12:42

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	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
36.325.157/0001-34 **MATRIZ**		**18/03/1992**

NOME EMPRESARIAL
COSTA CAMARGO COM. DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA)	PORTE
********	**DEMAIS**

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL
46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS
46.46-0-01 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
46.49-4-08 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar
46.37-1-99 - Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente
53.20-2-02 - Serviços de entrega rápida
46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
47.71-7-04 - Comércio varejista de medicamentos veterinários
47.71-7-01 - Comércio varejista de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas
49.30-2-01 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, municipal.
49.30-2-02 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional
46.44-3-02 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso veterinário

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
R JUIZ ALEXANDRE MARTINS DE CASTRO FILHO	**8**	********

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
29.101-800	**PRAIA DE ITAPOA**	**VILA VELHA**	**ES**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
CONTABILIDADE@LOGES-ES.COM.BR	**(27) 3320-2210**

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**28/08/2004**

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 **28/11/2022** às **08:56:48** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: COSTA CAMARGO COM. DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (MATRIZ E FILIAIS)
CNPJ: 36.325.157/0001-34
Certidão nº: 24268603/2022
Expedição: 01/08/2022, às 09:22:02
Validade: 28/01/2023 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **COSTA CAMARGO COM. DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **36.325.157/0001-34, NÃO CONSTA** como inadimplente no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.
Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.° 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022.
Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.
No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.
A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (http://www.tst.jus.br).
Certidão emitida gratuitamente.

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

PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
R. Des. Homero Mafra, 60 Enseada do Suá, Vitória - ES | CEP: 29.050-275 | Tel: (27) 3334-2000.

CERTIDÃO NEGATIVA DE PRIMEIRA INSTÂNCIA

NATUREZA DE RECUPERAÇÃO JUDICIAL E EXTRAJUDICIAL (FALÊNCIA E CONCORDATA)

Dados da Certidão

Razão Social: COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

CNPJ:	36.325.157/0001-34		
Data de Expedição:	28/11/2022 08:36:04	**Validade:**	30 DIAS
N° da Certidão:	**** 2021098685 ****		
-- ENDEREÇO --			
Município:	VILA VELHA	**Bairro:**	ITAPUA
Logradouro:	RUA JUIZ ALEXANDRE MARTINS DE CASTRO FILHO	**Número:**	08
Complemento:	08	**CEP:**	*- NÃO INFORMADO -*
-- CONTATO --			
Email:	LICITACAO15@COSTACAMARGO.COM.BR	**Telefone Fixo:**	(27) 3200-4746
		Telefone Celular:	*- NÃO INFORMADO -*

CERTIFICA que, consultando a base de dados do Sistema de Gerenciamento de Processos do Poder Judiciário do Estado do Espírito Santo (E-Jud, SIEP, PROJUDI e PJe) até a presente data e hora, **NADA CONSTA** contra o solicitante .

Observações

a. Certidão expedida gratuitamente através da Internet;
b. Os dados do(a) solicitante acima informados são de sua responsabilidade, devendo a titularidade ser conferida pelo interessado e/ou destinatário;
c. O prazo de validade desta certidão é de 30 (trinta) dias, contados da data da expedição, conforme disposto no art. 467 do Código de Normas da Corregedoria Geral da Justiça. Após essa data será necessária a emissão de uma nova certidão;
d. A autenticidade desta certidão poderá ser confirmada na página do Tribunal de Justiça do Estado do Espírito Santo - www.tjes.jus.br -, utilizando o número da certidão acima identificado;
e. Em relação as comarcas da entrância especial (Vitória/Vila Velha/Cariacica/Serra/Viana), as ações de: execução fiscal estadual, falência e recuperação judicial, e auditoria militar, tramitam, apenas, no juízo de Vitória;
f. As ações de natureza cível abrangem inclusive aquelas que tramitam nas varas de Órfãos e Sucessões (Tutela, Curatela, Interdição,...), Juizado Especial Cível, Juizado Especial da Fazenda Pública, Execução Fiscal e Execução Patrimonial (observado o item **e**);
g. As ações de natureza criminal abrangem, dentre outras: as de auditoria militar e de juizados especiais criminais;
h. As matérias atinentes as varas de família e infância e juventude são objeto de certidão específica;
i. A base de dados do sistema de gerenciamento processual (1ª INSTÂNCIA: eJUD, SIEP, PROJUDI, PJe-1G; 2ª INSTÂNCIA: Sistema de Segunda Instância, PJe-2G) contém o registro de todos os processos distribuídos no Judiciário do Estado do Espírito Santo, com exceção do SEEU;
j. A certidão negativa referente ao Sistema Eletrônico de Execução Unificado – SEEU deverá ser requerida ao Cartório do Ofício de Distribuidor da Comarca, conforme Ato Normativo Conjunto n°. 009/2021.

Voltar Imprimir Página

PODER JUDICIÁRIO DO ESPÍRITO SANTO

CORREGEDORIA GERAL DA JUSTIÇA

CERTIDÃO

A Corregedoria-Geral da Justiça **Certifica** que, a Comarca da Capital é constituída pelos Juízos de Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica e Viana, todos de Entrância Especial. Na Comarca da Capital existem 07 (sete) cartórios de Protesto de Títulos e Letras, assim distribuídos: 01 (um) em Vitória, 02 (dois) em Vila Velha, sendo da 1a. Zona, e 01 (um) da 2ª. Zona, 01 (um) em Cariacica, 02 (dois) na Serra, sendo 01 (um) da 1ª. Zona, e 01 (um) da 2ª. Zona, 01 (um) em Viana, **Certifica**, outrossim, que no Juízo de Vitória, existem duas Contadorias e de acordo com a Resolução n° **008/2000**, publicada no Diário da Justiça de **24/01/2000**, **estão afetos à 1ª Contadoria**, os feitos de competências das Varas Cíveis, da Vara de Órfãos e Sucessões, da Varas de Família, das Varas Criminais, das Varas dos Juizados Especiais Cíveis e Criminais, e **estão afetos à 2ª Contadoria**, os feitos da competência das Varas da Fazenda Pública Estadual, da Vara da Fazenda Pública Estadual Privativa das Execuções Fiscais, da Vara da Fazenda Pública Municipal, da Vara dos Registros Públicos, da Vara do Meio Ambiente, da Vara do Consumidor, da Vara de Acidentes do Trabalho e da Vara de Falência e Concordata. **Certifica**, ainda, que a referida Vara especializada em **Falência e Concordata** é competente para processar e julgar os feitos dos Juízos de **Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica e Viana. Certifica**, finalmente, que nos demais Juízos da Comarca da Capital, existem 04 (quatro) Cartórios do Contador, Partidor, Distribuidor e Depositário Público, assim discriminados: **01 (um) em Vila Velha, 01 (um) em Cariacica, 01 (um) na Serra, 01 (um) em Viana.**

Emitido às **08:39:18** do dia **28/11/2022**.
Válido até **28/12/2022**.

A veracidade das informações contidas neste documento eletrônico deverá ser verificada no site **http://www.cgj.es.gov.br** .

PREFEITURA MUNICIPAL DE VILA VELHA

AVENIDA SANTA LEOPOLDINA, 840 - CEP 29102-375 - COQUEIRAL ITAPARICA - FONE 27 3149-7200

Secretaria Municipal de Saúde

Certificado de Inspeção Sanitária

Data Validade:**09/12/2024**

Cumprindo o que dispõe a LEI MUNICIPAL 2.866/94 Lei Complementar n° 010 de 2006 e suas alterações outorgamos o presente Certificado de inspeção Sanitária para o estabelecimento abaixo discriminado:

Ccm **13403** **InscrMunicipal 13403 Situação: Ativo**
Razao Social **COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**
CNPJ / CPF **36.325.157/0001-34**
Inscrição Estadual/RG **0**
Endereco **RUA JUIZ ALEXANDRE MARTINS DE CASTRO FILHO, 8 - CEP 29101-800**
Bairro **ITAPUA** **Cidade Vila Velha** **Estado ES**

Alvará Sanitário **456 / 2021** Cep **29101-800** Início das Atividades **17/03/1992**
Processo: **37429 / 2021** Data de Concessão **09/12/2021**
Área da unidade(m²) **736.00** Cad. Imobiliário **01.08.130.0368.001**
Responsavel técnico **FELIPE SEGAL DE CARVALHO - CRF/ES 2162**

Atividades:

4637199	Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente
4644301	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
4645101	Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
4645103	Comércio atacadista de produtos odontológicos
4649408	Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar

Informações complementares:

AUTORIZADO O COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL. VEÍCULO AUTORIZADO: CAMINHONETE FURGÃO PLACA RBA7A85. INSPEÇÃO REALIZADA PELAS FISCAIS JANAYNA DEMONER S. T. LADEIRA E MARÍLIA P. R. LEITE.

Observações:

a. O pagamento da taxa de fiscalização é anual, conforme a Lei 3.375/97 (Código Tributário Municipal), cujos vencimentos atenderão as datas previstas no calendário fiscal vigente.
b. O prazo para requerimento de qualquer alteração, baixa ou paralisação deverá ocorrer dentro de 30 (trinta) dias contados da data do evento.
c. Requerer a renovação do Alvará em até 60 dias antes do vencimento deste.
d. A aceitação deste Alvará está condicionada à verificação de sua autenticidade na internet.
e. ESTE DOCUMENTO DEVERÁ SER, OBRIGATORIAMENTE, AFIXADO EM LOCAL DE FÁCIL IDENTIFICAÇÃO E VERIFICAÇÃO PELO PÚBLICO.

Código de Autenticidade: **QSJA-IWUB** Emitido em: **09/12/2021**

PREFEITURA MUNICIPAL DE VILA VELHA

AVENIDA SANTA LEOPOLDINA, 840 - CEP 29102-375 - COQUEIRAL DE ITAPARICA - FONE 27 3149-7200

Secretaria Municipal de Serviços Urbanos

Alvará de Licença

Data Validade:**23/10/2025**

Cumprindo o que dispõe a LEI Complementar n° 010 de 2006 e suas alterações do CÓDIGO DE POSTURA MUNICIPAL (Lei nº 5.406/2013) e CÓDIGO TRIBUTÁRIO MUNICIPAL em vigor, outorgamos o presente ALVARÁ DE LICENÇA DE LOCALIZAÇÃO, INSTALAÇÃO E CONDIÇÕES PARA FUNCIONAMENTO, para o estabelecimento abaixo identificado:

Ccm **13403** **InscrMunicipal 13403 Situação: Ativo**
Razao Social **COSTA CAMARGO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA**
CNPJ / CPF **36.325.157/0001-34**
Inscrição Estadual/RG **0**
Endereco **RUA JUIZ ALEXANDRE MARTINS FILHO, 8** **- CEP 29101-800**
Bairro **ITAPUÃ** **Cidade VILA VELHA** **Estado ES**

Alvará: **1366 / 2020**
Processo: **37526** / **2020**
Tipo de Validade: **DEFINITIVO**

Início Atividade **14/09/1992**
Área unidade(m²) **736.00**

Atividades:

4644302	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso veterinário
4649408	Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar
4771704	Comércio varejista de medicamentos veterinários
4644301	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
4645103	Comércio atacadista de produtos odontológicos
4646001	Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
4637199	Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente
4645101	Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
4771701	Comércio varejista de produtos farmacêuticos, sem manipulação de fórmulas
4930201	Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, municipal
5320202	Serviços de entrega rápida
4930202	Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional

Observações:

a. O pagamento da TVNP - Taxa de Fiscalização deverá ser anual, conforme prevê os artigos 221-A, 221-D, 221-E, 223 e 224 da Lei 3.375/1997 e alterações;
b. A alteração de endereço, inclusão ou modificação de atividade, implicará, OBRIGATÓRIAMENTE, em novo licenciamento, conforme paragrafo único do art. 22 da Lei Complementar 010/2016 e art. 42 da Lei 5.406/2013;
c. O requerimento de alteração do contrato social, baixa ou paralização de atividade deverá ser dirigido à OML (Órgão Multidisciplinar de Licenciamento), no prazo máximo de 30 (trinta) dias contados da data do evento, conforme artigos 11, 131 e 132 da Lai 3.375/1997;
d. Este documento deverá, OBRIGATÓRIAMENTE, ficar exposto em local visível e de acesso ao público, juntamente com a Certidão de Vistoria do Corpo de Bombeiros Militar, conforme art. 38 da Lei 5.406/13 c/c art. 72 da L.C. 010/2006.
e. ESTE DOCUMENTO NÃO VALE COMO COMPROVANTE DE QUITAÇÃO DE DÉBITOS e PERDERÁ SUA VALIDADE quando o local de exercício da atividade não mais atender às exigências para o qual fora expedido, conforme art. 225 da Lei 3.375/1997 c/c artigos 10, 10-A e 10-B da Lei Complementar 010/2006 e alterações.

Código de Autenticidade: **WNXU-RXIP** Emitido em: **06/11/2020**

COSTA CAMARGO COM. DE PROD. HOSP. LTDA
JUIZ ALEXANDRE MARTINS DE CASTRO FILHO, 8
ITAPUA, Vila Velha, Espírito Santo
CEP: 29.101-800

A(o)
SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DE LICITAÇÕES – SUPEL
Governo do Estado de Rondônia

Pregão Eletrônico: 0633/2022
Processo: 0036.084920/2022-89
Abertura: 19/12/2022
ID:

Informações da Empresa

Fornecedor: COSTA CAMARGO COM. DE PROD. HOSP. LTDA
CNPJ: 36.325.157/0001-34

Inscrição Estadual: 08152653
Inscrição Municipal: 13403

Banco: Banco do Brasil S.A.
Agência: 3431-2
Conta Corrente: 2057581
Chave PIX: 36.325.157/0001-34

Responsável Legal: Felippe David Mello Fontana
CPF: 057.054.937-03

Estado Civil: Casado
RG: 1.722.479 - SSP-ES

Endereço: JUIZ ALEXANDRE MARTINS DE CASTRO FILHO, 8
Cidade: Vila Velha
Telefone Geral: (27) 3200-4746

CEP: 29101 - 800
Estado: ES

Emails:
Para fins de licitação: licitacao@costacamargo.com.br
Para fins de envio de atas e contratos: licitacao12@costacamargo.com.br

Telefones:
(27) 3320-2203
(27) 3320-2227

Telefone Geral: (27) 3200-4746

Envio de empenho e notificações

PARA ENVIO DE EMPENHOS: empenho@costacamargo.com.br

Observação: A empresa somente processará os empenhos enviados para o endereço correto de correspondência eletrônica **empenho@costacamargo.com.br**. Eventual envio para endereço ou setor diverso do informado na presente proposta é de inteira responsabilidade do remetente, sendo que a empresa não será responsável pelo atraso ou ausência de resposta. A empresa esclarece que somente o setor de Empenho possui poderes para receber e processar os pedidos de empenho, sendo de inteira responsabilidade do Contratante realizar o pedido nos moldes da presente proposta, sob pena de responder pelos seus próprios atos. Por fim, a empresa não se responsabiliza caso os empenhos sejam enviados para endereços diversos ou incorretos.

PARA ENVIO DE NOTIFICAÇÕES E OFÍCIOS: notificacao@costacamargo.com.br

Observação: A empresa somente processará os notificações enviados para o endereço correto de correspondência eletrônica **notificacao@costacamargo.com.br**. Eventual envio para endereço ou setor diverso do informado na presente proposta é de inteira responsabilidade do remetente, sendo que a empresa não será responsável pelo atraso ou ausência de resposta. A empresa esclarece que somente o setor de Notificações possui poderes para receber e processar os ofícios de notificações, sendo de inteira responsabilidade do Contratante realizar o pedido nos moldes da presente proposta, sob pena de responder pelos seus próprios atos. Por fim, a empresa não se responsabiliza caso as notificações sejam enviados para endereços diversos ou incorretos.

Condições do Edital

VALIDADE DA PROPOSTA: 90 (noventa) dias.
PRAZO ENTREGA: prazo máximo de 30 (trinta) dias corridos, na totalidade do objeto contratado, contados a parƟr do recebimento da Nota de Empenho ou do Instrumento de contrato, se for o caso.
PRAZO DE PAGAMENTO: até 30 (trinta) dias após a entrega total dos itens/produtos.
VIGÊNCIA DA ATA: A Ata de Registro e Preços terá validade de 12 (doze) meses, contados a partir da publicação no Diário Oficial do Estado.
VALIDADE DO MEDICAMENTO: O itens/produtos deverá ser entregue com prazo de validade equivalente e/ou não inferior a 80% (oitenta por cento) de sua validade, contados da data de entrega dos mesmos. A validade dos produtos não poderá ser inferior a 12 (doze) meses, a contar da data de entrega dos itens/produtos.

Lote	Descrição Detalhada	Unidade	Quantidade	Fabricante	Marca	Preço Unitário R$	Preço Total R$
1	ÁCIDO ZOLEDRÔNICO MONOIDRATADO 5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML - FABRICANTE: EUROFARMA / MARCA: DENSIS / REGISTRO ANVISA: 1004314180050 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL	BOLS	450	EUROFARMA	DENSIS	R$ 533,0000	R$ 239.850,00
5	ATORVASTATINA CÁLCICA 40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 - FABRICANTE: EUROFARMA / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1004311370101 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL	COM	36.060	EUROFARMA	GENÉRICO	R$ 0,6230	R$ 22.465,38
8	TARTARATO DE BRIMONIDINA 2 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML - FABRICANTE: ACHE / MARCA: GENERICO / REGISTRO ANVISA: 1057306140011 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL	FR	7.510	ACHÉ	GENÉRICO	R$ 29,0000	R$ 217.790,00
11	BUDESONIDA, 400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL FABRICANTE: ACHE / MARCA: BUSONID / REGISTRO ANVISA: 1057305900063 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM 552920010106017	CAP	1.037.100	ACHÉ	BUSONID	R$ 0,7000	R$ 725.970,00
27	CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA 20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML – FABRICANTE: ACHÉ / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1057305780017 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL	FR	3.400	ACHÉ	GENÉRICO	R$ 21,60	R$ 73.440,00
30	BUDESONIDA, fumarato de formoterol di-hidratado, fumarato de formoterol diidratado 12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL FABRICANTE: ACHE / MARCA: ALENIA / REGISTRO ANVISA: 1057305660186 VALIDADE: 18 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL	CAP	1.776.540	ACHÉ	ALENI	R$ 1,35	R$ 2.398.329,00
31	BUDESONIDA, fumarato de formoterol di-hidratado, fumarato de formoterol diidratado 6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL - FABRICANTE: ACHE / MARCA: ALENIA / REGISTRO ANVISA: 1057305660127 / VALIDADE: 18 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM 552919120093517	CAP	32.760	ACHÉ	ALENI	R$ 1,10	R$ 36.036,00
32	FUMARATO DE FORMOTEROL 12 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 C/ INALADOR - FABRICANTE: ACHÉ / MARCA: FORMOCAPS / REGISTRO ANVISA: 1057305550021 / VALIDADE: 18 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM 552920110134417	CAP	74.460	ACHÉ	FORMOCAPS	R$ 1,10	R$ 81.906,00
41	ISOTRETINOÍNA 20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 500 - FABRICANTE: SUN PHARMACEUTICALL/RANBAXY / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1235202410022 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: ÍNDIA / GGREM 529918060058106	CAP	93.150	SUN PHARMACEUTICALL / RANBAXY	GENÉRICO	R$ 1,93	R$ 179.779,50
42	LAMOTRIGINA 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 - FABRICANTE: EUROFARMA / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1004311390089 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM 508012060092406	COM	446.940	EUROFARMA	GENÉRICO	R$ 0,30	R$ 134.082,00
43	LAMOTRIGINA 25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 - FABRICANTE: UNICHEM / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1564900090018 / VALIDADE: 54 MESES / PROCEDÊNCIA: ÍNDIA / GGREM 538616080002506	COM	25.290	UNICHEM	GENÉRICO	R$ 0,37	R$ 9.357,30

44	LAMOTRIGINA 50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 - FABRICANTE: UNICHEM / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1564900090026 / VALIDADE: 48 MESES / PROCEDÊNCIA: ÍNDIA / GGREM: 538616080002406	COM	32.310	UNICHEM	GENÉRICO	R$	0,20	R$	6.462,00
48	MESALAZINA 500 MG COM LIB PROL CT BL AL/AL X 50 - FABRICANTE: FERRING / MARCA: PENTASA / REGISTRO ANVISA: 1287600020065 / VALIDADE: 36 MESES / PROCEDÊNCIA: SUÍÇA	COM	14.520	FERRING	PENTASA	R$	2,63	R$	38.187,60
50	MESALAZINA 800 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 30 - FABRICANTE: TAKEDA / MARCA: MESACOL / REGISTRO ANVISA: 1063902480042 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM 501101804113414	COM	49.470	TAKEDA	MESACOL	R$	0,9800	R$	48.480,60
62	RISEDRONATO SÓDICO 35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 - FABRICANTE: ACHE / MARCA: OSTEOTRAT / REGISTRO ANVISA: 1057304180024 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL	COM	10.484	ACHÉ	OSTEOTRAT	R$	9,9000	R$	103.791,60
67	MALEATO DE TIMOLOL 5,0 MG/ML SOL OF CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML - FABRICANTE: ACHE / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1057306150017 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL	FR	5.500	ACHÉ	GENÉRICO	R$	5,7500	R$	31.625,00
69	TOPIRAMATO 100 MG COM REV CT BL AL AL X 60 - FABRICANTE: EUROFARMA / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1004311480037 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM 508022301116116	COM	98.760	EUROFARMA	GENÉRICO	R$	0,3800	R$	37.528,80
70	TOPIRAMATO 25 MG COM REV CT BL AL AL X 60 - FABRICANTE: EUROFARMA / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1004311480010 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM 508022302112114	COM	23.880	EUROFARMA	GENÉRICO	R$	0,1500	R$	3.582,00
71	TOPIRAMATO 50 MG COM REV CT BL AL AL X 60 - FABRICANTE: EUROFARMA / MARCA: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1004311480029 / VALIDADE: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: NACIONAL / GGREM: 508022303119112	COM	78.180	EUROFARMA	GENÉRICO	R$	0,1800	R$	14.072,40

VALOR TOTAL DA PROPOSTA: Quatro Milhões Quatrocentos e Dois Mil Setecentos e Trinta e Cinco Reais e Dezoito Centavos.	**R$**	**4.402.735,18**

IMPORTANTE:

Declaramos que nesta proposta estão incluídas eventuais vantagens e/ou abatimentos, impostos, transporte (carga e descarga) até o destino, taxas e encargos sociais, obrigações trabalhistas, previdenciárias, fiscais e comerciais e outras quaisquer que incidam sobre a contratação.

Declaramos que em virtude da legislação vigente, a RDC N°135/2005, com as alterações da RDC N°260/2005, ambas revogadas pela RDC N°80/2006 e a PORTARIA 344, de 12 de Maio de 1998, e suas posteriores atualizações, somos impossibilitados de efetuar a subdivisão da embalagem de um produto (FRACIONAMENTO).

Declaramos que nos preços propostos encontram-se incluidos todos os tributos, encargos sociais, aplicação do CAP (quando necessário), frete até o destino, e quaisquer outros ônus que porventura possam recair sobre o fornecimento do objeto da presente licitação e que estou de acordo com todas as normas deste edital e seus anexos.

Vila Velha, ES - 19 de dezembro de 2022.

Costa Camargo Comércio de Produtos Hospitalares Ltda
Felippe David Mello Fontana
RG: 1.722.479 - SSP ES
CPF: 057.054.937-03

36.325.157/0001-34
COSTA CAMARGO COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA
Rua Juiz Alexandre Martins de Castro Filho, nº 08 - Itapoã
Vila Velha - ES - CEP: 29101-800

Densis

(ácido zoledrônico)

Bula para Profissional de Saúde

Solução injetável

5 mg/100 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DENSIS
ácido zoledrônico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

USO ADULTO
Solução Injetável
VIA INTRAVENOSA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Densis (ácido zoledrônico) 5mg/100mL - Embalagem contendo 1 bolsa de plástico com 100 mL de solução injetável para aplicação intravenosa.

Composição:

Cada bolsa de ácido zoledrônico contém:
ácido zoledrônico monoidratado* ..... 5,33 mg
excipientes** q.s.p. ..... 1 bolsa
* Cada 5 mg de ácido zoledrônico, equivalem a 5,33 mg de ácido zoledrônico monoidratado.
** Excipientes: manitol, citrato de sódio e água para injetáveis

Osmolaridade: 288 mOsm/L
Conteúdo Eletrolítico: 3 mEq/L de sódio; 3 mEq/L de citrato

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Densis (ácido zoledrônico) é indicado para:
- Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa para reduzir a incidência de fraturas do quadril, vertebrais e não vertebrais e para aumentar a densidade mineral óssea;
- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa;
- Prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres na pós-menopausa;
- Tratamento para aumentar a densidade óssea em homens com osteoporose;
- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides;
- Tratamento da doença de Paget do osso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Resultados de estudos clínicos para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
A eficácia e segurança de ácido zoledrônico foram demonstradas no estudo HORIZON-PFT, um estudo multinacional, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado que incluiu 7.736 mulheres com idades entre 65 e 89 anos com: escore T da DMO (densidade mineral óssea) do colo femoral menor ou igual a -1,5 e pelo menos duas fraturas vertebrais pré-existentes leves ou uma fratura moderada; ou escore T da DMO do colo femoral menor ou igual a -2,5 com ou sem evidência de fratura(s) vertebral(is) pré-existente(s). Ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano por três anos consecutivos, como uma dose única de 5 mg em 100 mL de solução administrada em pelo menos 15 minutos, totalizando três doses. As duas variáveis primárias de eficácia foram a incidência de fraturas vertebrais morfométricas em 3 anos, e a incidência de fraturas de quadril por um período de duração médio de 3 anos. As 7.736 mulheres foram avaliadas para a incidência de todas as fraturas clínicas e de quadril. Destas

mulheres, 5.661 foram avaliadas anualmente para a incidência de fraturas vertebrais. As mulheres que foram avaliadas para a incidência de fraturas vertebrais não receberam nenhuma outra terapia para osteoporose concomitante, o que foi permitido em parte das mulheres que contribuíram para a avaliação de todas as fraturas clínicas e de quadril. A terapia para osteoporose concomitante permitida incluiu: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona; mas excluiu outros bisfosfonatos. Todas as mulheres receberam de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar e suplementos de 400 a 1.200 UI de vitamina D por dia.

Estudo de extensão

Este foi um estudo de extensão de 3 anos, multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose que tinham completado a participação no estudo principal HORIZON-PFT (2.456 mulheres). As pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal foram randomizadas de forma 1:1 para receber tanto o ácido zoledrônico (Z6) ou placebo (Z3P3) no estudo de extensão. As pacientes que receberam placebo no estudo principal foram designadas para o ácido zoledrônico (P3Z3) no estudo de extensão para mascarar a designação do tratamento do estudo principal, permanecendo em andamento e cego. O objetivo principal deste estudo de extensão foi avaliar a variação percentual da densidade mineral óssea (DMO) do colo femoral, conforme medido por dupla absorção de raios-x (DXA) do Ano 6 em relação ao Ano 3 em pacientes do grupo Z6 comparado ao Grupo Z3P3 de pacientes. A incidência de fraturas vertebrais morfométricas (uma das variáveis de eficácia coprimária do estudo principal) foi incluída como uma das variáveis de eficácia secundária no estudo de extensão.

Efeito na Fratura Vertebral no tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Estudo principal

O ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de uma ou mais novas fraturas vertebrais no período de três anos; este efeito já observado a partir do primeiro ano de tratamento (vide Tabela 1).

Tabela 1 - Resumo da eficácia de fraturas vertebrais aos 12, 24 e 36 meses

Resultado	**ácido zoledrônico (%)**	**Placebo (%)**	**Redução absoluta na incidência de fratura % (IC)**	**Redução relativa na incidência de fratura % (IC)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 1 ano)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 2 anos)	2,2	7,7	5,5 (4,3; 6,6)	71 (61, 78)**
Pelo menos uma nova fratura vertebral (0 – 3 anos)	3,9	12,8	8,9 (7,3; 10,5)	70 (62, 76)**

** $p < 0,0001$

O ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de uma ou mais fraturas vertebrais nova/agravada no primeiro ano (58%), no segundo ano (68%) e no terceiro ano (67%) (todas $p < 0,0001$). Ácido zoledrônico reduziu significativamente o risco de pelo menos uma fratura vertebral nova moderada ou grave no primeiro ano (60%), no segundo ano (71%) e no terceiro ano (70%) (todas $p < 0,0001$).

As reduções de fraturas vertebrais nos três anos foram consistentes e significativamente maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento, escore T da DMO do colo femoral ou uso prévio de bisfosfonatos. Especificamente para pacientes com 75 anos ou mais, os pacientes com ácido zoledrônico tiveram uma redução de 61% no risco de fraturas vertebrais comparado aos pacientes com placebo ($p < 0,0001$).

Estudo de extensão

Três infusões anuais adicionais de ácido zoledrônico, em comparação ao placebo, reduziu significativamente o risco de novas fraturas vertebrais morfométricas e novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfométricas (Tabela 2).

Durante 3 anos, novas fraturas vertebrais morfométricas ocorreram em 3,0% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 6,2% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução estatisticamente significativa de risco absoluto de 3,2% e uma redução de risco relativo de 52% (IC 95%: 10% a 74%, p < 0,05).
Fraturas vertebrais morfométricas novas ou agravamento ocorreram em 3,4% das pacientes do grupo Z6 em comparação com 7,0% das pacientes do grupo Z3P3. Isto corresponde a uma redução de risco absoluto estatisticamente significativa de 3,6% e uma redução de risco relativo de 51% (IC 95%: 13% a 63%, p < 0,05).

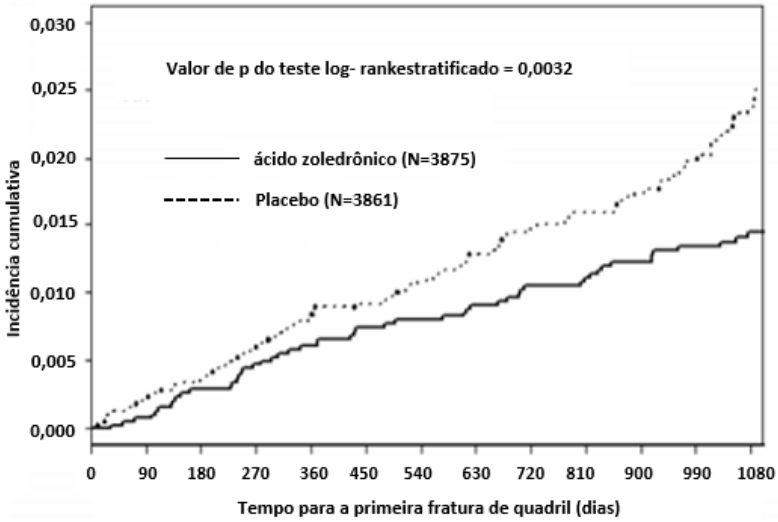
Tabela 2 - Comparação entre o tratamento da proporção de pacientes com fratura vertebral morfométrica no Ano 6 em relação ao Ano 3

Desfecho	**Tratamento**	**n/N (%)**	**Risco relativo (IC 95%)**	**Taxa de probabilidade (IC 95%)**
Novas fraturas vertebrais morfométricas	Z6 Z3P3	14/469 (3,0) 30/486 (6,2)	0,48 (0,26; 0,90) -	0,51 (0,26; 0,95)* -
Novas/agravamentos de fraturas vertebrais morfométricas	Z6 Z3P3	16/469 (3,4) 34/486 (7,0)	0,49 (0,27; 0,87) -	0,52 (0,27; 0,94)* -

* p < 0,05

Efeito na Fratura de Quadril no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico demonstrou uma redução de 40% no risco de fraturas de quadril em 3 anos. A incidência de fratura de quadril foi de 1,45% para os pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado a 2,50% para os pacientes tratados com placebo. O efeito ao longo do tempo está representado na Figura 1.

Figura 1 - Incidência cumulativa de fratura de quadril em 3 anos



As reduções nas fraturas de quadril em 3 anos foram maiores que o placebo independentemente da idade, região geográfica, raça, índice de massa corpórea, número de fraturas vertebrais no início do tratamento ou escore T da DMO do colo femoral.

Efeito em Todas as Fraturas Clínicas no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico demonstrou superioridade ao placebo na redução da incidência de todas as fraturas clínicas, fraturas clínicas vertebrais e não vertebrais. Todas as fraturas clínicas foram verificadas baseadas em radiografias e/ou evidências clínicas. Um resumo dos resultados está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparações entre tratamentos na incidência de variáveis primárias de fratura clínica em 3 anos

Resultado	ácido zoledrônico (n = 3.875) Incidência de eventos (%)	Placebo (n = 3.861) Incidência de eventos (%)	Redução absoluta na incidência de fraturas (%)	Redução de risco relativo na incidência de fraturas (%)
Qualquer fratura clínica(1)	8,4	12,9	4,5	33**
Fratura clínica vertebral(2)	0,6	2,6	2,0	75**
Fratura não vertebral(1)	7,9	10,7	2,8	25*

*valor de p < 0,001.
**valor de p < 0,0001.
(1) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e pés.
(2) Incluindo fraturas vertebrais clínicas lombares e torácicas.

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
Ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO na coluna lombar, quadril e rádio distal em relação ao tratamento com placebo em todos os períodos (6, 12, 24 e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 6,9% na DMO na coluna lombar, 6,0% em região de fêmur total, 5,0% no colo femoral e 3,2% no rádio distal durante três anos quando comparado ao placebo.

Estudo de extensão
Em comparação ao tratamento com ácido zoledrônico por 3 anos seguidos de 3 anos de placebo (grupo de tratamento Z3P3), o tratamento com ácido zoledrônico durante 6 anos (grupo tratamento Z6) foi superior no aumento da DMO do colo femoral no Ano 6 comparado ao Ano 3 (diferença de 1,04%, IC: 0,43-1,65%). Resultados semelhantes foram observados para o DMO em região de fêmur total e da coluna lombar (vide Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre o tratamento por mudança de percentual no colo femural, quadril total e coluna lombar em relação ao Ano 6 e Ano 3

Localização	Tratamento	N	MQ médio (Erro Padrão)	Diferença MQ médio (Erro Padrão)
Colo femoral	Z6 Z3P3	451 470	0,24 -0,80	1,04 (0,43; 1,65)** -
Fêmur total	Z6 Z3P3	451 470	-0,36 -1,58	1,22 (0,75; 1,70)** -
Coluna lombar	Z6 Z3P3	100 84	3,20 1,18	2,03 (0,76; 3,29)* -

MQ médio = mínimo quadrado médio
* p < 0,01
** p < 0,001

Histologia óssea no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
A histomorfometria óssea dinâmica em 36 pacientes com osteoporose pós-menopausa tratadas com doses anuais de ácido zoledrônico por três anos mostrou ossos de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e nenhuma evidência de defeitos de mineralização. A análise por tomografia microcomputadorizada demonstrou preservação da arquitetura do osso trabecular em pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado ao placebo.

Marcadores da remodelação óssea (turnover ósseo) no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
Estudo principal
A fosfatase alcalina específica óssea (FAo), propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e beta-C-telopeptídeos sérico (b-CTx) foram avaliados em subconjuntos variando de 517 a 1.246 pacientes em intervalos pré-estabelecidos ao longo do estudo. O tratamento com uma dose anual de 5 mg de ácido zoledrônico reduziu os

marcadores de remodelação óssea (turnover ósseo) ao nível da pré-menopausa. Doses repetidas não levaram a maiores reduções dos marcadores de remodelação óssea.

Estudo de extensão
Três marcadores de remodelação óssea foram avaliados em subconjuntos de pacientes dos grupos Z6 e Z3P3 que variam de 35 a 90 pacientes para b-CTx, 82-115 pacientes para FAo e 806 a 1.140 pacientes para P1NP em intervalos periódicos ao longo do estudo. Os níveis dos marcadores de remodelação óssea permaneceram constantes no grupo Z6, mas aumentaram ligeiramente no grupo Z3P3 embora em ambos os grupos de tratamento, os níveis de marcadores de remodelação óssea permaneceram abaixo dos níveis de pré-tratamento, que foram obtidos no início do estudo de seis anos.

Efeito na altura no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
A estatura foi medida anualmente usando um estadiômetro nos 3 anos de estudo. O grupo de ácido zoledrônico revelou menor perda de estatura comparado ao placebo (4,2 mm vs. 6,7 mm respectivamente $p < 0,0001$).

Dias de incapacitação no tratamento da osteoporose na pós-menopausa
No estudo principal ácido zoledrônico reduziu significativamente tanto os dias de atividade limitada como os dias de acamação devido à dor nas costas e fraturas comparado ao placebo (todas $p < 0,01$).

Resultados de estudos clínicos na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
A eficácia e segurança de ácido zoledrônico na prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrado no estudo HORIZON-RFT, um estudo multinacional, placebo controlado, duplo-cego, randomizado com 2.127 homens e mulheres com idade entre 50-95 anos (idade média de 74,5 anos). A incidência de fraturas clínicas, incluindo fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, foi avaliada em 2.127 homens e mulheres com fratura recente (dentro de 90 dias) decorrente de trauma de baixo impacto que foram acompanhados por um período médio de dois anos. As seguintes terapias concomitantes de osteoporose foram permitidas: calcitonina, raloxifeno, tamoxifeno, terapia de reposição hormonal, tibolona, DHEAs, ipriflavona, e testosterona, como reposição hormonal no caso de homens com hipogonadismo, foram excluídos pacientes em terapia com outros bisfosfonatos ou paratormônio.
Ácido zoledrônico foi aplicado uma vez por ano como dose única de 5 mg em solução de 100 mL, administrado em pelo menos 15 minutos, até que pelo menos 211 pacientes tivessem fraturas clínicas confirmadas na população de estudo. Os níveis de vitamina D não foram rotineiramente medidos, mas um bolus de vitamina D (50.000 a 125.000 UI por via oral ou intramuscular) foi administrado na maioria dos pacientes, duas semanas antes da aplicação.
Todos os participantes receberam suplemento diário de 1.000 a 1.500 mg de cálcio elementar associado a 800 a 1.200 UI de vitamina D. A variável primária de eficácia foi a incidência de fraturas clínicas no decorrer do estudo.

Efeitos em Todas as Fraturas Clínicas na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico reduziu significativamente a incidência de qualquer fratura clínica em 35%. Houve também uma redução de 46% no risco de fratura clínica vertebral; uma redução de 27% no risco de fraturas não vertebrais com o uso de ácido zoledrônico. Foi observado um risco reduzido em 30% nas fraturas de quadril subsequentes para o grupo em uso de ácido zoledrônico que não atingiu significância estatística.
A incidência de mortalidade por todas as causas foi de 10% (101 pacientes) no grupo tratado com ácido zoledrônico, em comparação com 13% (141 pacientes) no grupo placebo. Isto corresponde a uma redução de 28% no risco de mortalidade por todas as causas ($p = 0,01$).

Tabela 5 - Comparações entre tratamentos quanto à incidência de variáveis primárias de fratura clínica

Resultado	**ácido zoledrônico (n = 1.064) incidência de evento (%)**	**Placebo (n = 1.063) incidência de evento (%)**	**Redução absoluta na incidência de evento de fratura (%)**	**Redução de risco relativo na incidência de fratura (%)**
Qualquer fratura clínica(1)	8,6	13,9	5,3	35**

Fratura clínica vertebral[(2)]	1,7	3,8	2,1	46*
Fratura não vertebral[(1)]	7,6	10,7	3,1	27*
Fratura de quadril	2,0	3,5	1,5	30

*valor de $p < 0,05$
**valor de $p < 0,005$
([1]) Excluindo fraturas faciais e dos dedos das mãos e dos pés
([2]) Incluindo fraturas vertebrais torácicas e lombares

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril
No estudo HORIZON-RFT, o tratamento com ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO de quadril e colo femoral em relação ao placebo em todos os períodos (12, 24, e 36 meses). O tratamento com ácido zoledrônico resultou em um aumento de 5,4% na DMO de fêmur total e de 4,3% no colo femoral aos 24 meses quando comparado ao placebo. Resultados similares significantes foram observados para medidas de DMO do colo femoral.

Resultados de estudos clínicos no tratamento de osteoporose em homens
A eficácia e a segurança do ácido zoledrônico em homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens com faixa etária entre 25 a 86 anos (idade média de 64 anos). A duração do estudo foi de dois anos. Os pacientes foram randomizados para o uso de ácido zoledrônico, que foi administrado uma vez ao ano na forma de aplicação endovenosa única anual de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos em um total de duas doses, ou para o uso de 70 mg de alendronato por via oral, semanalmente, por dois anos. Todos os participantes receberam 1.000 mg de cálcio elementar e 800 a 1.000 UI de suplemento de vitamina D por dia. A eficácia era demonstrada caso a não inferioridade ao alendronato fosse comprovada em relação à alteração na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao início do estudo.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da osteoporose em homens
A administração anual de ácido zoledrônico não foi inferior ao alendronato semanal quanto à variação na porcentagem da DMO de coluna lombar em 24 meses com relação ao valor inicial (aumento de 6,1% no grupo em uso de ácido zoledrônico em comparação a 6,2% no grupo alendronato). Os aumentos percentuais da DMO de coluna lombar no mês 12 também foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Resultados de estudos clínicos no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico no tratamento e na prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres com faixa etária entre 18 a 85 anos (idade média de 54,4 anos) tratados com ≥ 7,5 mg/dia de prednisona por via oral (ou equivalente). Os pacientes na subpopulação de prevenção foram tratados com glicocorticoides por menos de 3 meses antes da randomização, e na subpopulação de tratamento foram tratados com glicocorticoides por mais de 3 meses antes da randomização. A duração do estudo foi de um ano. Os pacientes foram randomizados para o ácido zoledrônico, que foi administrado uma única vez na forma de aplicação endovenosa de 5 mg em 100 mL durante 15 minutos, ou para 5 mg de risedronato por via oral, diariamente, por um ano. Todos os participantes receberam diariamente 1.000 mg de cálcio elementar e 400 a 1.000 UI de suplemento de vitamina D. O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de uma única aplicação de ácido zoledrônico em relação ao risedronato nessas duas subpopulações. A eficácia era demonstrada se a não inferioridade ao risedronato fosse comprovada sequencialmente em relação à variação percentual na DMO de coluna lombar em 12 meses com relação aos valores de pré-tratamento nas subpopulações de tratamento e prevenção, respectivamente.

Efeito sobre a Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides

Os aumentos da DMO foram significativamente maiores no grupo tratado com ácido zoledrônico em todos os sítios, que incluíram coluna lombar, colo femoral, fêmur total, trocânter, e rádio distal em 12 meses em comparação ao risedronato (todos os valores p < 0,03). Um resumo dos principais resultados é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 - Efeitos de ácido zoledrônico e do risedronato sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur total e colo femoral (população ITT modificada)

População	**Local**	**ácido zoledrônico n MQ médio (Erro Padrão)**	**risedronato n MQ médio (Erro Padrão)**	**Diferença MQ médio (IC 95%)**
Tratamento	Coluna lombar	249 4,06 (0,28)	245 2,71 (0,28)	1,36 (0,67; 2,05)**
	Fêmur total	247 1,65 (0,21)	239 0,45 (0,20)	1,21 (0,71; 1,79)**
	Colo femoral	247 1,45 (0,31)	239 0,39 (0,30)	1,06 (0,32; 1,79)*
Prevenção	Coluna lombar	129 2,60 (0,45)	136 0,64 (0,46)	1,96 (1,04; 2,88)**
	Fêmur total	126 1,54 (0,36)	135 0,03 (0,36)	1,51 (0,78; 2,23)**
	Colo femoral	126 1,30 (0,45)	135 -0,03 (0,46)	1,33 (0,41; 2,25)*

MQ médio = mínimo quadrado médio
* p < 0,01
** p < 0,001

Histologia Óssea no tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
As amostras de biópsia óssea foram obtidas no mês 12 em 23 pacientes tratados com uma dose anual de ácido zoledrônico ou risedronato por via oral, diariamente (12 no grupo de tratamento do ácido zoledrônico e 11 no grupo de tratamento do risedronato). Todas as biópsias estavam apropriadas para a avaliação histomorfométrica qualitativa. As avaliações qualitativas e quantitativas demonstraram osso de arquitetura e qualidade normal, sem defeitos de mineralização.

Resultados de estudos clínicos na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa
A eficácia e a segurança de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foram avaliadas em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado em 581 mulheres na pós-menopausa com idade ≥ 45 anos, estratificadas pelo tempo (anos) desde a menopausa. Estrato I: mulheres na menopausa há < 5 anos (n = 224); estrato II, mulheres na menopausa há pelo menos 5 anos (n = 357). As pacientes dos estratos I e II foram randomizadas em um dos três grupos de tratamento: administração de ácido zoledrônico anualmente, na randomização e no mês 12 (n = 77) no estrato I e (n = 121) no estrato II. Administração de ácido zoledrônico na randomização e placebo no mês 12 (n = 70) no estrato I e (n = 111) no estrato II. Administração de placebo na randomização e no mês 12 (n = 202). Ácido zoledrônico foi administrado como uma única dose de 5 mg em 100 mL de solução, durante pelo menos 15 minutos. Todas as mulheres receberam suplementação de 500 a 1.200 mg de cálcio elementar acrescida de 400 a 800 UI de vitamina D por dia. A variável de eficácia primária foi a porcentagem de alteração da DMO em 24 meses em relação à fase inicial.

Efeito na Densidade Mineral Óssea (DMO) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa
O ácido zoledrônico aumentou significativamente a DMO da coluna lombar em relação ao placebo no mês 24. O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 6,9% na DMO das pacientes do estrato I e 6,2% das pacientes do estrato II (ambos p < 0,0001). O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez na randomização aumentou em 6,3% a DMO nas pacientes do estrato I e em 5,4% nas pacientes do estrato II (ambos p < 0,0001) ao fim de 24 meses. O ácido zoledrônico administrado anualmente, em dose única, aumentou significativamente a DMO em quadril total em relação ao placebo no mês 24 em ambos os estratos (todos p < 0,0001). O tratamento com ácido zoledrônico administrado anualmente resultou em aumento de 4,8% na DMO nas pacientes do estrato I e 4,1% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo. O ácido zoledrônico administrado apenas uma única vez resultou em aumento de 4,7% da DMO nas pacientes do estrato I e 3,2% nas pacientes do estrato II em relação ao placebo.

Marcadores da Remodelação Óssea (turnover ósseo) no tratamento da prevenção de osteoporose na pós-menopausa
O efeito do tratamento com ácido zoledrônico nos marcadores da reabsorção óssea (b-CTx) e formação óssea (fosfatase alcalina específica óssea e P1NP) foi avaliado em intervalos periódicos nas 571 pacientes estratificadas de acordo com o tempo da menopausa. O tratamento com ácido zoledrônico resultou em uma redução significativamente maior dos marcadores de remodelação óssea em comparação ao placebo e, no grupo que utilizou doses anuais de ácido zoledrônico por 2 anos, houve uma redução significativamente maior em relação ao grupo com dose única de ácido zoledrônico.
As duas doses anuais e a dose única de ácido zoledrônico foram associadas com reduções dos marcadores da remodelação óssea a níveis compatíveis com a pré-menopausa com reduções de aproximadamente 55% e 44% no b-CTx em mulheres com até 5 anos de menopausa, respectivamente, e aproximadamente 59% e 46% de redução no b-CTx em mulheres na pós-menopausa com 5 anos ou mais de menopausa, respectivamente, durante 24 meses. As doses anuais (total de 2 doses em 24 meses) e a dose única de ácido zoledrônico (1 dose em 24 meses) foram ambas associadas com cerca de 55% e 40% de redução do P1NP, em mulheres com até 5 anos de menopausa e com 5 anos ou mais da menopausa, durante 24 meses.

Doença de Paget do osso
A doença de Paget do osso é um distúrbio crônico, focal esquelético caracterizado pelo remodelamento ósseo aumentado e desordenado. A reabsorção óssea osteoclástica excessiva é seguida pela neoformação óssea osteoblástica irregular, levando a uma substituição da arquitetura óssea normal, por uma estrutura óssea desorganizada, aumentada e enfraquecida. As manifestações clínicas da doença de Paget variam de doença assintomática a uma morbidade grave em função da dor óssea, deformidade óssea, fraturas patológicas, complicações neurológicas e outras complicações. A fosfatase alcalina sérica, marcador bioquímico de atividade da doença mais frequentemente utilizado, fornece uma medida objetiva da gravidade da doença e da resposta à terapia.
Em dois estudos clínicos bem controlados, comparativos, randomizados de 6 meses, em pacientes com doença de Paget, ácido zoledrônico demonstrou uma resposta superior e mais rápida comparada ao risedronato. Além disso, os marcadores biológicos da formação óssea e da reabsorção óssea demonstraram normalização da remodelação (turnover) óssea em mais pacientes tratados com ácido zoledrônico comparado aos pacientes tratados com risedronato (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

Resultados de estudos clínicos no tratamento da doença de Paget do osso
O ácido zoledrônico foi estudado em homens e mulheres acima de 30 anos com doença de Paget do osso, em grau primário leve a moderado (nível de fosfatase alcalina sérica médio 2,6 a 3,0 vezes acima do limite superior da faixa normal de referência, específica à idade no período de inclusão no estudo) e confirmada por evidência radiográfica.
A eficácia de uma aplicação de 5 mg de ácido zoledrônico versus doses diárias de 30 mg de risedronato durante 2 meses foi demonstrada em dois estudos comparativos de 6 meses. A resposta terapêutica foi definida como a normalização da fosfatase alcalina sérica (FA) ou pela redução de pelo menos 75% do valor inicial no excesso de FA total ao final de 6 meses. O excesso de FA foi definido como a diferença entre o nível medido e o ponto médio da faixa normal.
Em ambos estudos, o ácido zoledrônico demonstrou uma resposta terapêutica superior e mais rápida em comparação ao risedronato, conforme evidenciado pelos marcadores bioquímicos da formação – (FA) propeptídeo sérico N-terminal do colágeno tipo I (P1NP) e da reabsorção – (CTx 1 sérico (C-telopeptídeos de ligação cruzada do colágeno tipo I) e CTx-urina alfa).
Após 2 meses, nos dados combinados de ambos estudos, ácido zoledrônico mostrou superioridade de resposta terapêutica de 90% (158/176) e normalização da FA sérica em 63% (111/176) comparada a 47% (81/171) e 26% (45/171) respectivamente para o risedronato (todas $p < 0,001$). Após 6 meses, ácido zoledrônico mostrou uma resposta e níveis de normalização de 96% (169/176) e 89% (156/176) comparado a 74% (127/171) e 58% (99/171) para o risedronato (todos $p < 0,001$).
Nos resultados combinados, uma redução similar na intensidade da dor e no número de interferências da dor em relação ao período pré-tratamento foram observadas ao longo de 6 meses para o ácido zoledrônico e para o risedronato.

A resposta terapêutica por subgrupo está apresentada na Tabela 7.

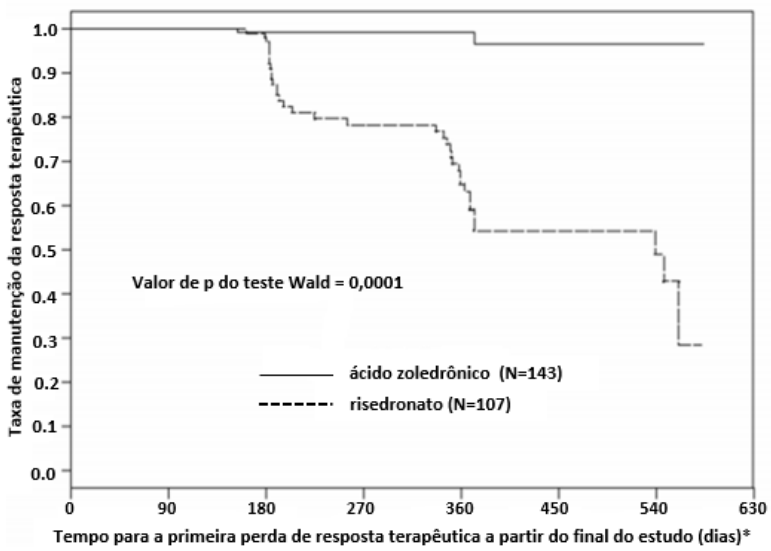
Tabela 7 - Proporção de pacientes que alcançaram resposta terapêutica aos 6 meses por subgrupo

Subgrupo	**ácido zoledrônico n/N (Proporção)**	**risedronato n/N (Proporção)**	**valor de p para diferença de tratamento**
FA no início de tratamento			
< 3 x LSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3 x LSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Última terapia de Paget			
Bisfosfonatos orais*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bisfosfonatos IV	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
clodronato	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Outros	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Sem terapia prévia	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

FA = fosfatase alcalina sérica.
LSN = limite superior da normalidade. Uma resposta terapêutica é definida como a normalização da FA ou uma redução de ≥ 75% do excesso de FA no início do tratamento.
N = número de pacientes com medidas de FA no início do tratamento e pelo menos uma medida de FA após o início do tratamento.
n = número de pacientes com resposta terapêutica na visita.
* Incluindo tratamento prévio com risedronato.

Pacientes que foram classificados como responsivos ao final do sexto mês de estudo foram elegíveis a entrar em um período de acompanhamento estendido. Dos 153 pacientes tratados com ácido zoledrônico e 115 pacientes tratados com risedronato que entraram no estudo de observação estendido, após uma duração média de acompanhamento de 3-8 anos da tomada da dose, a proporção de pacientes que terminou o Período de Observação Extendido devido a necessidade de retratamento (julgamento clínico) foi maior para o risedronato (48 pacientes, ou 41,7%) comparado com o ácido zoledrônico (11 pacientes, ou 7,2%). O tempo médio de término do Período de Observação Extendido devido a necessidade do retratamento da doença de Paget do osso da dose inicial, foi mais longo para o ácido zoledrônico (7.7 anos) do que para o risedronato (5.1 anos). 135 pacientes tratados com ácido zoledrônico mantiveram sua resposta terapêutica comparada a 44 pacientes tratados com risedronato.
A taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica no período de acompanhamento estendido está representada na Figura 2.
Seis pacientes que obtiveram resposta terapêutica 6 meses após o tratamento com ácido zoledrônico e mais tarde experimentaram recaída de doença durante o período prolongado de seguimento foram recuados com ácido zoledrônico após um tempo médio de 6,5 anos desde o tratamento inicial até o retratamento. Cinco dos seis pacientes tiveram SAP dentro do intervalo normal no Mês 6 (LOCF) (83,3%, IC 95%: 35,9%, 99,6%).

Figura 2 - Taxa cumulativa de manutenção da resposta terapêutica ao longo do tempo



* Tempo para primeira perda de resposta terapêutica: a ocorrência de um nível de FAS que não cumpre mais com os critérios de uma resposta terapêutica (redução menor que 75% no excesso de FAS e/ou FAS acima do limite superior do intervalo normal).

A histologia óssea foi avaliada em 7 pacientes com doença de Paget 6 meses após o tratamento com 5 mg de ácido zoledrônico. Os resultados das biópsias ósseas mostraram osso de qualidade normal sem evidência de remodelação óssea prejudicada e sem evidência de defeitos de mineralização. Esses resultados foram consistentes com a evidência de normalização dos marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo.

Estudos de segurança óssea

Investigou-se a resposta de dose e a duração da ação de uma única injeção intravenosa de ácido zoledrônico (0,8 – 500 microgramas/kg) em ratas adultas ooforectomizadas acompanhadas por 8 meses após a administração, o que corresponde a aproximadamente 8 ciclos de remodelação e a 2,7 anos em humanos. Uma dose única de ácido zoledrônico protegeu contra perda óssea induzida pela ooforectomia; tanto a magnitude quanto a duração do efeito foram dependentes da dose. As duas doses mais altas de 100 e 500 microgramas/kg aumentaram significativamente a densidade mineral óssea total, volume ósseo trabecular, número e densidade das conectividades trabeculares com níveis acima daqueles que sofreram operações simuladas. Doses menores produziram um efeito menos prolongado e mais fraco. Testes mecânicos realizados ao término do estudo demonstraram um aumento na resistência óssea dependente da dose e com valores acima daqueles dos controles que sofreram operações simuladas, na dose mais alta. As análises histomorfométricas e medidas dos níveis de osteocalcina plasmática confirmaram que a formação óssea estava presente 32 semanas pós-injeção mesmo na dose mais alta de 500 microgramas/kg. Essa dose em ratos é aproximadamente 3,4 vezes maior do que a dose de 5 mg administrada em pacientes de 50 kg. Resultados similares demonstrando uma melhora dependente da dose na massa e resistência óssea foram obtidos quando injeções subcutâneas semanais de ácido zoledrônico foram administradas em ratas ooforectomizadas (0,3 a 7,5 microgramas/kg durante 52 semanas) e macacas ooforectomizadas (0,5 a 12,5 microgramas/kg durante 69 semanas). Resumindo, os resultados forneceram evidência pré-clínica para a eficácia e segurança óssea do ácido zoledrônico em doses clinicamente relevantes.

Além disso, dois estudos foram realizados em ratas ooforectomizadas (OVT) (tratamento de 12 meses com 0,3, 1,5 e 7,5 microgramas/kg) e macacas rhesus (tratamento de 16 meses com 0,5, 2,5 e 12,5 microgramas/kg) usando injeções subcutâneas uma vez por semana. O tratamento com ácido zoledrônico preveniu todas as alterações induzidas pela ooforectomia na densidade mineral óssea, mecânica óssea e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo no soro e na urina de maneira dose-dependente. Muitas vezes a eficácia plena foi atingida com a dose intermediária, enquanto a dose menor teve pouco ou nenhum efeito. O tratamento medicamentoso foi bem tolerado e não houve reações adversas clinicamente significativas em ambas as espécies. As análises

histomorfométricas dinâmicas e estáticas dos ossos em ambos os experimentos indicaram que o ácido zoledrônico preveniu as alterações induzidas pela ooforectomia tanto no osso trabecular como nos canais de Havers de maneira dose-dependente. Além disso, não houve indicação de qualquer anomalia no tecido ósseo ou no tecido da medula, nenhuma evidência de defeito de mineralização, nenhum acúmulo de osteoide e nenhuma formação óssea. Exceto por sua alta potência antirreabsortiva, o efeito do ácido zoledrônico no osso foi qualitativamente similar aos publicados para outros bisfosfonatos. Esses resultados demonstram segurança óssea em espécies de roedores de laboratório e espécies primatas não humanas com um regime de dose mais frequente e uma dose anual total 5 a 8 vezes maior (com base na dose de 5 mg em humanos) do que nas doses planejadas para uma vez ao ano em humanos.

Referências

1. Clinical Overview in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
2. Summary of Clinical Efficacy in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 06.
3. Summary of Clinical Safety in treatment of post-menopausal women with osteoporosis. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Aug 06.
4. Expert Statement to support the recommendation for a loading dose of vitamin D in patients with a recent low-trauma hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
5. ZOL446L2310 Multinational, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group study assessing the efficacy of intravenous zoledronic acid in preventing subsequent osteoporotic fractures after a hip. Full Clinical Study Report. Novartis East Hanover. N.J. US. Jul 07.
6. ZOL446L, 2.5 Clinical Overview in the prevention of clinical fractures after hip fracture. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jul 07.2. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.
7. Expert Statement to support mortality benefit information observed in study CZOL446L2310 in clinical section of BPI. Novartis AG. Basel, Switzerland. 09 Sep 08.
8. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Male Osteoporosis based on study CZOL446M2308. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
9. ZOL446M, 2.5 Clinical Overview in male osteoporosis. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 17 Jan 08.
10. Summary of Clinical Efficacy in the treatment of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 18 Jan 08.
11. Clinical Expert statement. Update of the CDS: Adverse reactions to support Treatment and Prevention of Glucocorticoid Induced Osteoporosis based on study CZOL446O2306. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
12. ZOL446O, 2.5 Clinical Overview in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 15 Jan 08.
13. Summary of Clinical Efficacy in the treatment and prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 08.
14. Summary of Clinical Safety in the treatment of male osteoporosis and the treatment and prevention of glucocorticoid osteoporosis. Novartis AG. Basel, Switzerland. Used for US submission of male osteoporosis. 17 Jan 08.
15. Clinical Study Report: A 2-year randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of intravenous zoledronic acid 5 mg administered either annually at randomization and 12 months, or administered at randomization only in the prevention of bone loss in postmenopausal women with osteopenia. Study no. ZOL446N2312. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jul 08.
16. 2.5 Clinical Overview in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
17. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in prevention of postmenopausal osteoporosis. ZOL446N. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29 Aug 08.
18. Clinical Overview in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, USA. 06 Apr 04.
19. Abbreviated Summary of Clinical Efficacy in Paget's disease of the bone (osteitis deformans). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.

20. Summary of Clinical Safety in treatment of Paget's disease of the bone. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Apr 04.
21. Toxicology Written Summary. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 31 Mar 04.
22. Nonclinical Overview. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 04.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Bisfosfonato. **Código ATC:** M05BA08.

Mecanismo de ação

O ácido zoledrônico pertence à classe de bisfosfonatos contendo nitrogênio e atua especificamente nos ossos. É um inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso tem como base sua alta afinidade pelo osso mineralizado. O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é rapidamente distribuído no osso e, assim como outros bisfosfonatos, se acumula preferencialmente nos locais de alta remodelação (turnover) óssea. O principal alvo molecular do ácido zoledrônico no osteoclasto é a enzima farnesil pirofosfato sintase, porém isso não exclui outros mecanismos. A duração relativamente longa da ação do ácido zoledrônico é atribuída a sua alta afinidade de ligação ao sítio ativo da farnesil pirofosfato sintase (FPS) e sua forte afinidade de ligação ao mineral ósseo.

Propriedades farmacodinâmicas

Osteoporose

O tratamento com ácido zoledrônico reduz rapidamente a taxa de remodelação (turnover) óssea elevada da pós-menopausa com redução máxima dos marcadores de reabsorção observada no sétimo dia, e dos marcadores de formação óssea na décima segunda semana.

Após este período os marcadores ósseos se estabilizaram dentro da faixa da pré-menopausa. Não houve redução progressiva dos marcadores de remodelação (turnover) óssea com doses anuais repetidas.

Em estudos de longo prazo em animais, o ácido zoledrônico inibiu a reabsorção óssea sem afetar de forma adversa a formação óssea, mineralização ou as propriedades mecânicas do osso. Os dados histomorfométricos de experimentos de longo prazo em ratos e macacos demonstraram a resposta típica do osso a um agente antirreabsortivo com uma redução dose-dependente na atividade osteoclástica e da frequência de ativação de novos locais de remodelação nos ossos trabeculares e nos canais de Havers. A remodelação óssea contínua foi observada nas amostras de ossos de todos os animais tratados com doses clinicamente relevantes de ácido zoledrônico. Não houve evidência de defeito na mineralização, nenhum acúmulo aberrante de osteoide e nenhuma formação óssea desorganizada nos animais tratados.

Propriedades farmacocinéticas

Aplicações únicas ou múltiplas em 5 e 15 minutos de 2, 4, 8 e 16 mg de ácido zoledrônico em 64 pacientes com câncer com metástase nos ossos produziram os seguintes dados farmacocinéticos, os quais se acredita serem independentes da dose. Os dados farmacocinéticos em pacientes com osteoporose e doença de Paget do osso não estão disponíveis.

Após o início da aplicação de ácido zoledrônico, as concentrações plasmáticas da substância ativa aumentaram rapidamente, atingindo seu pico ao final do período de aplicação, seguido de um rápido declínio a < 10% do pico após 4 horas e < 1% do pico após 24 horas, com um período subsequente prolongado de concentrações muito baixas não excedendo 0,1% dos níveis de pico.

O ácido zoledrônico administrado intravenosamente é eliminado por meio de um processo trifásico: desaparecimento rápido bifásico da circulação sistêmica com meias-vidas de $t½_{alpha}$ de 0,24 e $t½_{beta}$ de 1,87 horas, seguido por uma longa fase de eliminação com uma meia-vida de eliminação terminal de $t½_{gamma}$ de 146 horas. Não houve acúmulo de substância ativa no plasma após doses múltiplas administradas a cada 28 dias. As fases de disposição iniciais (com os valores de t1/2 alfa e beta citados acima) representam presumivelmente uma rápida absorção no osso e excreção pelos rins.

O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado de forma inalterada através dos rins. Durante as primeiras 24 horas, 39 ± 16% da dose administrada é recuperada na urina, enquanto o restante encontra-se principalmente ligado ao tecido ósseo. A partir do tecido ósseo é liberado de volta de forma muito lenta para a circulação sistêmica e é então eliminado através dos rins. A depuração (clearance) total do corpo é de 5,04 ± 2,5 L/h, independente da dose, e de forma não afetada pelo sexo, idade, raça ou peso corpóreo. A variação inter e intrapaciente para a depuração (clearance) no plasma do ácido zoledrônico demonstrou ser de 36 e 34%, respectivamente. O aumento

no tempo de aplicação de 5 para 15 minutos causou uma diminuição de 30% na concentração de ácido zoledrônico no final da aplicação, porém não teve efeito na área sob a concentração plasmática versus a curva de tempo.

Interações fármaco-fármaco
Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi conduzido com o ácido zoledrônico. Uma vez que o ácido zoledrônico não é metabolizado em humanos e descobriu-se que a substância possui pouca ou nenhuma capacidade agonista direta e/ou inibidora irreversível do metabolismo dependente das enzimas P450, é improvável que o ácido zoledrônico reduza a depuração (clearance) metabólica de substâncias que são metabolizadas através do sistema de enzimas do citocromo P450. O ácido zoledrônico não é altamente ligado às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e a ligação é independente da concentração. Portanto, as interações resultantes do deslocamento de fármacos com alta afinidade às proteínas são improváveis.

Populações especiais (vide "Posologia e modo de usar")
- Insuficiência renal
O clearance (depuração) renal do ácido zoledrônico foi correlacionado ao clearance (depuração) de creatinina. O clearance (depuração) renal representando 75 ± 33% da depuração (clearance) de creatinina demonstrou uma média de 84 ± 29 mL/min (faixa de 22 a 143 mL/min) nos 64 pacientes estudados. Pequenos aumentos observados na $AUC_{(0\text{-}24h)}$ de aproximadamente 30 a 40% em portadores de insuficiência renal leve a moderada, comparada a um paciente com função renal normal, e a falta de acúmulo do fármaco com doses múltiplas independente da função renal sugeriram que os ajustes de doses do ácido zoledrônico na insuficiência renal leve (Clcr = 50 a 80 mL/min) e moderada (Clcr = 30 a 50 mL/min) não são necessários. O uso de ácido zoledrônico em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 35 mL/min é contraindicado devido ao risco aumentado de falência renal nesta população (vide "Contraindicações"). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina ≥ 35 mL/min.

Dados de segurança pré-clínicos
- Estudos de toxicidade
Nos estudos de administração parenteral em bolus, o ácido zoledrônico foi bem tolerado quando administrado subcutaneamente em ratos e intravenosamente em cães em doses diárias de até 0,02 mg/kg durante 4 semanas. A administração de 0,001 mg/kg/dia subcutaneamente em ratos e de 0,005 mg/kg intravenosamente uma vez a cada 2 a 3 dias em cães durante até 52 semanas, também foram bem toleradas.
O rim foi identificado como um órgão-alvo para a toxicidade em estudos parenterais com ácido zoledrônico. Em estudos de aplicação intravenosa, foi observada a tolerância renal em ratos em doses de até 0,6 mg/kg e em cães de até 0,5 mg/kg, mas os intervalos de dosagem foram diferentes.
O achado mais frequente nos estudos de dose repetida compreendeu aumento da camada esponjosa na metáfise de ossos longos em animais em crescimento em quase todas as doses, um achado que reflete a atividade de antirreabsorção farmacológica do composto.

- Toxicidade reprodutiva
Estudos de teratogenicidade foram realizados em duas espécies, ambas com administração subcutânea do ácido zoledrônico. Foi observada teratogenicidade em ratos com doses ≥ 0,2 mg/kg/dia (2,4 vezes, a exposição humana antecipada, baseada na comparação AUC) manifestada por malformações externas, viscerais e esqueléticas. Foi observada distocia em ratos com dose mais baixa (0,01 mg/kg/dia). Nenhum efeito teratogênico ou embriofetal foi observado em coelhos, embora a toxicidade materna tenha sido observada em 0,1 mg/kg/dia. Reações adversas maternais foram associadas com, e pode ter sido causado por hipocalcemia induzida por medicamento.

- Mutagenicidade
O ácido zoledrônico não foi mutagênico nos testes de mutagenicidade realizados *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidade
Em estudos de carcinogenicidade oral em roedores, o ácido zoledrônico não revelou qualquer potencial carcinogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por:

• **Pacientes com hipocalcemia** (vide "Advertências e precauções");
• **Pacientes com insuficiência renal grave com clearance de creatinina < 35 mL/min** (vide "Advertências e precauções");
• **Grávidas e lactantes** (vide "Gravidez e lactação");
• **Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes do produto ou a qualquer bisfosfonato.**

Este medicamento pertence à categoria D de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A dose de 5 mg de ácido zoledrônico deve ser administrada em pelo menos 15 minutos.
Densis (ácido zoledrônico) contém o mesmo princípio ativo do Zometa® (ácido zoledrônico), usado para indicações oncológicas, e um paciente que está sendo tratado com Zometa® não deve ser tratado com Densis (ácido zoledrônico).
Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Densis (ácido zoledrônico). Isso é especialmente importante para os pacientes idosos e que estejam recebendo terapia diurética.
Hipocalcemia pré-existente deve ser tratada por administração adequada de cálcio e vitamina D antes do início da terapia com Densis (ácido zoledrônico) (vide "Contraindicações"). Outros distúrbios de metabolismo mineral também devem ser eficazmente tratados (por exemplo, reserva paratireoide diminuída, cirurgia de tireoide, cirurgia de paratireoide, má absorção intestinal de cálcio). Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para esses pacientes.

Insuficiência renal

O uso de Densis (ácido zoledrônico) em pacientes com insuficiência renal grave (clearance - depuração - de creatinina < 35 mL/min) é contraindicado devido a um aumento do risco de falência renal nesta população.
Insuficiência renal foi observada após a administração de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Reações adversas"), especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente ou outros fatores de risco incluindo idade avançada, o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, terapia diurética concomitante (vide "Interações medicamentosas"), ou desidratação que ocorre após a administração de Densis (ácido zoledrônico). Insuficiência renal foi observada em pacientes após uma única administração. A insuficiência renal com necessidade de diálise ou resultando em morte ocorreu raramente em pacientes com insuficiência renal subjacente ou com qualquer dos fatores de risco descritos abaixo.
As seguintes precauções devem ser consideradas para minimizar o risco de reações adversas renais:
• O clearance (depuração) de creatinina deve ser calculado (por exemplo, utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault) antes de cada dose de Densis (ácido zoledrônico). Um aumento transitório de creatinina sérica pode ser maior em pacientes com função renal comprometida subjacente. O monitoramento temporário da creatinina sérica deve ser considerado em pacientes de risco;
• Densis (ácido zoledrônico) deve ser utilizado com cautela quando usado concomitantemente com outros medicamentos que podem impactar a função renal (vide "Interações medicamentosas");
• Pacientes, especialmente pacientes idosos e aqueles que recebem terapia diurética, devem ser hidratados apropriadamente antes da administração de Densis (ácido zoledrônico);
• Uma única dose de Densis (ácido zoledrônico) não deve exceder 5 mg e a duração da aplicação não deve ser menor do que 15 minutos (vide "Posologia e modo de usar").

Suplemento de cálcio e vitamina D

• **Tratamento e prevenção de Osteoporose:**
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens e mulheres com osteoporose ou em pacientes com osteopenia tratados para prevenção de osteoporose na pós-menopausa se a ingestão na dieta for inadequada.

• **Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril:**
É recomendada a ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D para pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril.

• **Tratamento de doença de Paget do osso:**
O remodelamento ósseo elevado é uma característica da doença de Paget do osso. Devido ao rápido início do efeito do ácido zoledrônico no remodelamento ósseo, hipocalcemia transitória, algumas vezes sintomática, pode se desenvolver com pico máximo geralmente dez dias após a aplicação de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Reações adversas"). A ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Densis (ácido zoledrônico). Adicionalmente, é altamente recomendado que os pacientes com doença de Paget recebam suplementação adequada de cálcio correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, durante pelo menos 10 dias após administração de Densis (ácido zoledrônico). Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de hipocalcemia. Os médicos devem considerar o monitoramento clínico para pacientes de risco.

Dor musculoesquelética
Não frequentemente houve relato de dor muscular e/ou dor nas articulações e nos ossos grave e ocasionalmente incapacitante em pacientes tomando bisfosfonatos, incluindo Densis (ácido zoledrônico).

Osteonecrose de Mandíbula
A osteonecrose de mandíbula foi relatada predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico. Muitos desses pacientes também estavam recebendo quimioterápicos e corticosteroides. A maioria dos casos relatados foi associada com procedimentos dentários como extração dentária. Muitos apresentavam sinais de infecção local, incluindo osteomielite. Um exame dentário associado com uma odontologia preventiva apropriada deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, corticosteroides, higiene bucal precária). Durante o tratamento com **Densis** (ácido zoledrônico) é prudente manter uma boa higiene oral, submetidos à avaliações dentárias de rotina, e comunicar imediatamente quaisquer sintomas orais. Durante o tratamento, estes pacientes, se possível, devem evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolveram osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar esta condição. Para pacientes que necessitam de procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que demonstrem se a descontinuação do tratamento com bisfosfonato reduz o risco de osteonecrose de mandíbula. A avaliação clínica do médico que está tratando o paciente deve seguir o plano de conduta de cada paciente baseado na avaliação do risco/benefício individual.

Osteonecrose de outros ossos
Casos de osteonecrose de outros ossos (incluindo fêmur, quadril, joelho e úmero) também foram relatados; no entanto, causalidade não foi determinada na população tratada com Densis (ácido zoledrônico).

Fraturas atípicas do fêmur
Fraturas femurais atípicas subtrocantéricas e diafisárias tem sido relatadas em associação com a terapia com bisfosfonatos, principalmente em pacientes recebendo tratamento a longo prazo para a osteoporose. Estas fraturas transversais ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer região femoral, logo abaixo do trocanter menor, ou um pouco acima do alargamento supracondiliano. Estas fraturas ocorrem após trauma mínimo, ou mesmo sem trauma. Alguns pacientes apresentaram dor na coxa ou na virilha semanas ou meses antes de apresentar uma fratura femoral completa. As fraturas do fêmur são frequentemente bilaterais, portanto, o fêmur contralateral deve ser examinado em pacientes que estão recebendo tratamento com bisfosfonatos, que sofreram uma fratura do eixo femoral. Má cicatrização dessas fraturas também foi relatada. A descontinuação do tratamento com bisfosfonatos deve ser avaliada levando em consideração o risco benefício em pacientes com suspeita de ter uma fratura de fêmur atípica. Não foi estabelecida relação de causalidade, como essas fraturas também ocorrem em pacientes com osteoporose que não foram tratados com bisfosfonatos.

Durante tratamento com bisfosfonatos, incluindo Densis (ácido zoledrônico), os pacientes devem ser aconselhados a relatar qualquer dor na coxa, no quadril ou na virilha e qualquer paciente com tais sintomas deve ser avaliado para uma possível fratura do fêmur.

Gravidez e lactação
- Mulheres em idade fértil
Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de Densis (ácido zoledrônico). Há um risco teórico de dano fetal (por exemplo, anormalidades esqueléticas e outras) se a mulher engravidar durante o tratamento com bisfosfonatos. O impacto de variáveis como o tempo entre a cessação do tratamento com bisfosfonatos e a concepção, o tipo de bisfosfonato utilizado, e a via de administração sobre esse risco, não foram estabelecidos (vide "Gravidez", "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

- Gravidez
Densis (ácido zoledrônico) é contraindicado durante a gravidez (vide "Contraindicações"). Não existem dados sobre o uso de ácido zoledrônico em mulheres grávidas. Estudos em ratos demonstraram efeitos toxicológicos reprodutivos (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). O risco potencial em humanos é desconhecido.

- Lactação
Densis (ácido zoledrônico) é contraindicado em mulheres que estão amamentando (vide "Contraindicações").

- Infertilidade
A fertilidade foi diminuída em ratos com doses por via subcutânea de 0,1 mg/kg/dia de ácido zoledrônico. Não existem dados disponíveis em humanos.
Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas
Não existem dados que sugiram que o Densis (ácido zoledrônico) afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram conduzidos estudos específicos de interação medicamentosa com o ácido zoledrônico. O ácido zoledrônico não é metabolizado sistemicamente e não interfere com as enzimas do citocromo P450 humano in vitro (vide "Propriedades farmacocinéticas"). O ácido zoledrônico não possui alta afinidade às proteínas plasmáticas (ligação de aproximadamente 23 a 40%) e, portanto, é improvável que ocorram interações resultantes de deslocamento de fármacos de alta afinidade às proteínas. O ácido zoledrônico é eliminado por excreção renal.

Fármacos que podem Impactar a Função Renal
Recomenda-se cautela na administração conjunta de Densis (ácido zoledrônico) com medicamentos que podem ter impacto significativo sobre a função renal (por exemplo, aminoglicosídeos ou diuréticos que podem causar desidratação).

Fármacos Excretados Principalmente pelos Rins
Em pacientes com insuficiência renal, o uso concomitante de medicamentos que são excretados preferencialmente pelos rins, podem aumentar a exposição sistêmica a estes medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC).
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Precauções especiais para o armazenamento
Depois de aberto, a solução é química e fisicamente estável por até 24 horas entre 2 a 8 °C.
Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições em que este frasco permanecer armazenado são de responsabilidade do usuário e normalmente não deve exceder 24 horas a uma temperatura de 2 a 8 °C.

Após aberto válido por 24 horas se mantido entre 2 a 8°C.

Antes de reutilizá-la, a solução deve estar à temperatura ambiente.

Aspecto: O ácido zoledrônico é uma solução límpida, incolor, isenta de partículas estranhas.

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.
Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.
A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração
Densis (ácido zoledrônico) (5 mg em 100 mL solução pronta para aplicação) é administrada intravenosamente por meio de uma via (equipo) com respiro, a uma velocidade constante. O tempo de aplicação não deve ser menor que 15 minutos.

Instruções de uso e manuseio
Densis (ácido zoledrônico) não deve ser misturado ou administrado intravenosamente com qualquer outra medicação e deve ser administrado através de uma linha de perfusão independente, a uma taxa de infusão constante. Se refrigerado, permita que a solução refrigerada atinja temperatura ambiente antes da administração. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante o preparo da aplicação.
Apenas para uso único. Qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada. Somente a solução límpida, livre de partículas e sem alteração de cor deve ser utilizada.

Incompatibilidades
Densis (ácido zoledrônico), solução para aplicação intravenosa, não deve entrar em contato com qualquer solução contendo cálcio ou outro cátion bivalente.
Densis (ácido zoledrônico) é compatível com materiais típicos de linha de infusão, como policloreto de vinila (PVC), poliuretano (PUR) e polietileno (PE).

Posologia
- Geral
A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreram em até 3 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico), pode ser reduzida com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de Densis (ácido zoledrônico).
Os pacientes devem estar adequadamente hidratados antes da administração de Densis (ácido zoledrônico). Isso é especialmente importante para idosos e pacientes recebendo terapia diurética (vide “Advertências e precauções”).

- Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa
Para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em mulheres com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide “Advertências e precauções”).

- Prevenção de Fraturas Clínicas após Fratura de Quadril

Para prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, a dose recomendada é uma aplicação única intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrado uma vez por ano.
Nos pacientes com fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto, recomenda-se que o médico assegure concentrações séricas apropriadas de vitamina D antes da primeira aplicação de Densis (ácido zoledrônico) caso uma dose de ataque de 50.000 a 125.000 UI de vitamina D por via oral ou intramuscular antes da primeira aplicação não esteja disponível.
Ingestão de suplemento de cálcio e vitamina D é recomendada a pacientes tratados na prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento de homens com osteoporose para aumentar a densidade mineral óssea
Para o tratamento de osteoporose em homens, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em homens com osteoporose se a ingestão dietética for inapropriada (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides
Para o tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) administrada uma vez ao ano.
A ingestão adequada de suplemento de cálcio e vitamina D é importante em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide se a ingestão dietética for inapropriada (vide "Advertências e precauções").

- Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa
Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico). Uma avaliação anual do risco de fratura da paciente e a resposta clínica ao tratamento deverão guiar a decisão de quando o retratamento deverá ocorrer.
Para a prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa é importante que as pacientes recebam adequadamente suplementos de cálcio e vitamina D se a ingestão pela dieta for inadequada (vide "Advertências e precauções").

- Tratamento da doença de Paget do osso
Para o tratamento da doença de Paget, Densis (ácido zoledrônico) deve ser prescrito somente por médicos com experiência no tratamento da doença. A dose recomendada é uma única aplicação intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico).
Retratamento da doença de Paget do osso: Após o tratamento inicial com Densis (ácido zoledrônico) na doença de Paget do osso, foi observado um período de 7,7 anos de remissão em pacientes responsivos (vide "Propriedades farmacodinâmicas"). Como a doença de Paget do osso é uma doença ao longo da vida, o retratamento provavelmente será necessário. O retratamento da doença de Paget do osso consiste em uma dose adicional de infusão intravenosa de 5 mg de Densis (ácido zoledrônico) após um intervalo de 12 meses ou mais a partir do tratamento inicial. A avaliação periódica dos níveis de fosfatase alcalina sérica do paciente, por exemplo, a cada 6 a 12 meses, e as respostas clínicas ao tratamento devem orientar a decisão de quando o retratamento deve ocorrer individualmente. Na ausência de piora dos sintomas clínicos (por exemplo, dor óssea ou sintomas de compressão) e/ou varredura óssea consistente à recaída da doença de Paget do osso, uma segunda infusão intravenosa de Densis (ácido zoledrônico) não deve ser administrada antes de 12 meses após o tratamento inicial (vide " Resultados de eficácia").
Em pacientes com doença de Paget do osso, a ingestão adequada de vitamina D é recomendada em associação com a administração de Densis (ácido zoledrônico). Adicionalmente, é altamente recomendável a suplementação adequada de cálcio, correspondente a pelo menos 500 mg de cálcio elementar, duas vezes ao dia, garantidos em pacientes com doença de Paget, pelo menos durante os 10 dias após a administração de Densis (ácido zoledrônico) (vide "Advertências e precauções").

Populações especiais
- Pacientes com insuficiência renal
O uso de Densis (ácido zoledrônico) em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 35 mL/min é contraindicado (vide "Contraindicações" e "Advertências e precauções").
Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com clearance (depuração) de creatinina ≥ 35 mL/min.

- Pacientes com insuficiência hepática
Nenhum ajuste de dose é necessário (vide "Propriedades farmacocinéticas").

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Nenhum ajuste de dose é necessário uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação foram similares em pacientes idosos e mais jovens.

- Pacientes pediátricos
O uso de Densis (ácido zoledrônico) não é recomendado em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos, devido à falta de dados de segurança e eficácia neste grupo.

Duração do tratamento
A duração ideal de utilização do Densis (ácido zoledrônico) não foi determinada para o uso em longo prazo. Todos os pacientes que estão em tratamento com Densis (ácido zoledrônico) devem ser reavaliados periodicamente para uma ótima resposta de terapia e, se necessário, continuar o tratamento por um período mais longo, com base em sua resposta ao tratamento, risco de fraturas e comorbidades.
Em pacientes com baixo risco de fratura deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Densis (ácido zoledrônico) após 3 anos do início, enquanto que os doentes de alto risco deve ser considerada continuação da terapia regular. Pacientes que interromperam a terapia devem ter o risco de fraturas reavaliado periodicamente a cada 2 a 3 anos e reiniciar o tratamento, se necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas apresentadas nesta seção foram obtidas de diferentes estudos no programa clínico (vide "Resultados de eficácia").
O ácido zoledrônico foi estudado em:
· Osteoporose na pós-menopausa - em um estudo (HORIZON-PFT) de fratura pivotal, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, incluindo 7.736 mulheres e um estudo de extensão incluindo 2.456 mulheres;
• Doença de Paget - em dois estudos duplo-cegos, randomizados de segurança e eficácia envolvendo 357 pacientes;
• Prevenção de fraturas clínicas em pacientes que sofreram uma fratura recente de quadril por trauma de baixo impacto foi demonstrada em um estudo de desfecho (HORIZON-RFT) multinacional, randomizado, duplo cego, placebo-controlado com 2.127 homens e mulheres;
• Tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides - em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, estratificado, ativo-controlado com 833 homens e mulheres;
• Homens com osteoporose ou significativa osteoporose secundária decorrente de hipogonadismo em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado com 302 homens;
• Prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa portadoras de osteopenia em um estudo de dois anos, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado com 581 mulheres na pós-menopausa.

Tratamento da osteoporose pós-menopausa, osteoporose em homens, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso.
Nos estudos que embasaram as indicações de tratamento de osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e de tratamento da doença de Paget do osso, não houve diferenças significativas na incidência geral de reações adversas graves comparadas ao placebo ou comparador e a maioria das reações adversas foi leve a moderada. O ácido zoledrônico foi administrado uma vez ao ano em todos os estudos supracitados.
Consistente com a administração intravenosa de bisfosfonatos, ácido zoledrônico foi mais comumente associado com os seguintes sintomas pós-dose (frequência derivada de estudos no tratamento de osteoporose na pós-menopausa): febre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomas similares aos da gripe (7,8%), artralgia (6,8%) e cefaleia (6,5%). A maioria deles ocorre em até os 3 primeiros dias após a administração de ácido zoledrônico. A maioria

desses sintomas foi leve a moderado em sua natureza e regrediram em até 3 dias após o início da reação. A incidência desses sintomas diminuiu acentuadamente nas doses anuais subsequentes de ácido zoledrônico.
A incidência dos sintomas pós-dose que ocorreu em até 3 dias após a administração de ácido zoledrônico pode ser reduzida em aproximadamente 50% com a administração de paracetamol ou ibuprofeno logo após a administração de ácido zoledrônico, se necessário.

Resumo tabulado das reações adversas dos estudos clínicos
As reações adversas dos estudos clínicos (Tabela 8) estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgão no MedDRA. Estas são reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao ácido zoledrônico nos estudos combinados que embasam as indicações: tratamento da osteoporose em homens e mulheres na pós-menopausa, prevenção de fraturas clínicas após fraturas de quadril por trauma de baixo impacto, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides e doença de Paget do osso. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) é também fornecida para cada reação adversa; muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 8 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico em estudos clínicos

Infecções e infestações	
Incomum:	Gripe, nasofaringite
Distúrbios do sistema linfático e sangue	
Incomum:	Anemia
Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Incomum:	Diminuição de apetite*
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum:	Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Cefaleia, tontura
Incomum:	Letargia*, parestesia, sonolência, tremor, síncope
Distúrbios oculares	
Incomum:	Conjuntivite, dor no olho
Raro:	Uveíte*, episclerite, irite
Distúrbios do labirinto e ouvido	
Incomum:	Vertigem
Distúrbios vasculares	
Incomum:	Hipertensão, rubor
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomum:	Tosse, dispneia*
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Náusea, vômito, diarreia
Incomum:	Dispepsia*, dor no abdômen superior, dor abdominal*, doença de refluxo gastroesofágico, constipação, boca seca, esofagite*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Incomum:	Erupção cutânea, hiperidrose*, prurido, eritema
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	
Comum:	Mialgia*, artralgia*, dor óssea, dor nas costas, dor nas extremidades
Incomum:	Dor no pescoço, rigidez musculoesquelética*, inchaço articular*, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito*, dor

	musculoesquelética, rigidez articular*, artrite, fraqueza muscular.
Distúrbios renais e urinários	
Incomum:	Aumento da creatinina sérica, polaquiúria, proteinúria
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Pirexia
Comum:	Doenças similares à gripe, calafrios, fadiga*, astenia, dor*, mal-estar
Incomum:	Edema periférico, sede*, reação de fase aguda*, dor não cardíaca no peito

* Reações adversas relatadas mais frequentemente em estudos individuais são: **Muito comum:** mialgia, artralgia, fadiga, dor. **Comum:** letargia, dispneia, dispepsia, esofagite, dor abdominal, hiperidrose, rigidez musculoesquelética (músculo), inchaço articular, dor musculoesquelética no peito, rigidez articular, diminuição de apetite, sede, reações de fase aguda. **Incomum:** uveíte.

Tabela 9 - Reações adversas adicionais que foram relatadas nos estudos individuais, mas com uma menor frequência no grupo ácido zoledrônico, em comparação à do grupo placebo:

Distúrbios cardíacos:	Fibrilação atrial*, palpitações
Distúrbios oculares:	Hiperemia ocular
Distúrbios gastrintestinais:	Gastrite, dor de dente
Distúrbios gerais e condições no local de aplicação:	Reação no local da infusão
Laboratoriais:	Proteína C-reativa aumentada
Distúrbios nutricionais e metabólicos:	Hipocalcemia
Distúrbios do sistema nervoso:	Disgeusia

(*) vide abaixo item “Descrição de reações adversas selecionadas - Fibrilação atrial.

Prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa

O perfil geral de segurança e tolerabilidade de ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa foi comparável ao perfil de reações adversas relatado no estudo de tratamento da osteoporose na pós-menopausa com ácido zoledrônico. No entanto, houve maior incidência de sintomas pós-dose em pacientes osteopênicos tratados com ácido zoledrônico que ocorreram em até 3 dias após a aplicação: dor, febre, calafrios, mialgia, náuseas, cefaleia, fadiga, tontura e artralgia. A maioria destes sintomas foi leve a moderado e resolvidos em 3 dias após o início da reação. A incidência destes sintomas diminuiu na dose subsequente de ácido zoledrônico. Reações adversas suspeitas de estarem associadas (avaliação do investigador) com o tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, que ocorreram mais de uma vez e que, ou não estão incluídas na Tabela 8 ou foram relatadas com maior frequência nos estudos de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, estão resumidas na Tabela 10 utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabela 10 - Reações adversas suspeitas (avaliação do investigador) de estarem associadas ao tratamento com ácido zoledrônico na prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa. As reações adversas listadas estão ou em adição ou relatadas com maior frequência que aquelas da Tabela 8

Distúrbios nutricionais e metabólicos	
Comum:	Diminuição de apetite
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum:	Ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	Cefaleia
Comum:	Tremor, letargia
Incomum:	Hipoestesia, disgeusia
Distúrbios oculares	

Comum:	Conjuntivite, dor ocular, irite
Incomum:	Turvação visual
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	Náusea
Comum:	Dor abdominal, dor no abdômen superior, constipação
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum:	Sudorese noturna
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum:	Mialgia
Comum:	Dor musculoesquelética, espasmos musculares, dor musculoesquelética no peito, dor na mandíbula, dor no pescoço
Incomum:	Dor no flanco
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Dor, calafrios
Comum:	Edema periférico, reações relacionadas à infusão, dor no peito não cardíaca

Descrição das reações adversas selecionadas

- Insuficiência renal

O tratamento com bisfosfonatos intravenosos, incluindo o ácido zoledrônico, foi associado com insuficiência renal manifestada como uma deterioração da função renal (isto é, creatinina sérica aumentada) e em casos raros, falência renal aguda. A insuficiência renal foi observada após a administração do ácido zoledrônico, especialmente em pacientes com falência renal pré-existente ou fatores de risco adicionais (por exemplo, pacientes idosos, pacientes oncológicos sob quimioterapia, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapia diurética concomitante, desidratação grave, com a maioria deles recebendo uma dose de 4 mg a cada 3 a 4 semanas), mas também foi observado em pacientes após uma única administração.

No estudo principal HORIZON-PFT, a alteração na depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes da administração), e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico ou placebo por 3 anos. Houve um aumento transitório na creatinina sérica observado em até 10 dias após a aplicação em 1,8% dos pacientes tratados com ácido zoledrônico versus 0,8% dos pacientes tratados com placebo.

No estudo de extensão HORIZON-PFT de 3 anos, 2,9% dos pacientes que continuaram a receber ácido zoledrônico (ou seja, 6 anos de exposição total de ácido zoledrônico) vs 0,65% dos pacientes que descontinuaram (ou seja, 3 anos de ácido zoledrônico no estudo principal, em seguida, 3 anos de placebo no estudo de extensão) apresentaram aumentos transitórios na creatinina sérica. No entanto, a alteração média a partir do basal de creatinina sérica ao longo do tempo foi < 0,5 mmol/L para ambos os grupos de tratamento no final do estudo (isto é, +0,4 e -0,26 mmol/L para ambos os tratamentos, respectivamente).

Nos estudos que embasaram as indicações de prevenção de fraturas clínicas após fratura de quadril em homens e mulheres, tratamento de homens com osteoporose, tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, a variação da depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes de cada aplicação), e a incidência de insuficiência e comprometimento renal foi comparável em ambos os grupos tratados com ácido zoledrônico e placebo ou grupos de tratamento comparador.

No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a variação da depuração (clearance) de creatinina (avaliada anualmente antes de cada aplicação e um mês após a primeira dose) e a incidência de insuficiência e dano renal foi comparável nos grupos ácido zoledrônico e placebo.

- Hipocalcemia

No estudo HORIZON-PFT, aproximadamente 0,2% dos pacientes apresentaram notável diminuição dos níveis de cálcio sérico a valores menores que 1,87 mmol/L após a administração de ácido zoledrônico. Nenhum caso sintomático de hipocalcemia foi observado.

No estudo de extensão HORIZON-PFT, 0,4% dos pacientes que receberam placebo durante o estudo principal, e ácido zoledrônico durante o estudo de extensão, confirmaram eventos de hipocalcemia (vide “Resultados de eficácia”). Não houve eventos de hipocalcemia confirmados nos outros grupos de tratamento. Todos os casos foram assintomáticos, nenhum tratamento ou intervenção foi necessário.

No estudo HORIZON-RFT, estudos sobre o tratamento de homens com osteoporose e tratamento e prevenção de osteoporose induzida por glicocorticoides, não houve pacientes que necessitassem de tratamento de emergência com níveis de cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L.
No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, houve uma paciente com cálcio sérico abaixo de 1,87 mmol/L que necessitou de tratamento de emergência. Nos estudos de doença de Paget, foi observada hipocalcemia sintomática em aproximadamente 1% dos pacientes, todos os casos foram resolvidos.

- Reações locais
No estudo HORIZON-PFT, reações no local de aplicação tais como vermelhidão, inchaço e/ou dor foram relatados (0,7%) após a administração de ácido zoledrônico.
No estudo HORIZON-RFT, a incidência deste evento foi comparável em ambos os grupos de tratamento com ácido zoledrônico e placebo.
No estudo de tratamento da osteoporose em homens, a incidência destes eventos foi de 2,6% no grupo em tratamento com o ácido zoledrônico e de 1,4% no grupo em tratamento com o alendronato.
No estudo de tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides, não foram relatadas reações locais. No estudo de prevenção de osteoporose em mulheres com osteopenia na pós-menopausa, a incidência destes eventos foi de 1,1% no grupo em tratamento com ácido zoledrônico comparado com 2,0% no grupo em tratamento com placebo.

- Osteonecrose da mandíbula
Casos de osteonecrose (principalmente de mandíbula) foram relatados predominantemente em pacientes com câncer tratados com bisfosfonatos, incluindo o ácido zoledrônico (incomum). Muitos desses pacientes apresentavam sinais de infecção local incluindo osteomielite, e a maioria dos relatos se referiam a pacientes com câncer após a extração de dentes ou outras cirurgias dentárias. A osteonecrose de mandíbula possui muitos fatores de risco bem documentados incluindo um diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia, medicamentos antiangiogênicos, radioterapia e corticosteroides) e condições de comorbidade (por exemplo, anemia, coagulopatias, infecção, doença dentária pré-existente). Embora uma relação de causalidade não tenha sido determinada, é prudente evitar cirurgias dentárias uma vez que a recuperação pode ser prolongada (vide "Advertências e precauções").
No estudo principal HORIZON-PFT, em 7.736 pacientes com intenção de tratar (ITT), a osteonecrose de mandíbula foi relatada em um paciente tratado com ácido zoledrônico e em um paciente tratado com placebo. Ambos os casos foram resolvidos.
No estudo de extensão HORIZON-PFT com 2.456 pacientes ITT, houve dois casos confirmados de osteonecrose de mandíbula, um no grupo de pacientes recebendo ácido zoledrônico durante o estudo principal e o estudo de extensão (ou seja, 6 anos exposição total ao ácido zoledrônico) e um no grupo dos pacientes recebendo placebo no estudo principal e ácido zoledrônico no estudo de extensão (isto é, 3 anos de exposição ao ácido zoledrônico). Ambos os pacientes apresentavam um histórico de má higiene dental e ambos tiveram uma recuperação completa.
No estudo HORIZON-RFT sobre o tratamento da osteoporose em homens, tratamento e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides e prevenção de osteoporose na pós-menopausa, não houve casos de osteonecrose de mandíbula.

- Fibrilação atrial
Em um estudo de 3 anos em mulheres com osteoporose na pós-menopausa (HORIZON-PFT) a incidência geral de todas as reações adversas de fibrilação atrial foi de 2,5% (96 de 3.862) no grupo com ácido zoledrônico vs. 1,9% (75 de 3.852) no grupo placebo. A taxa de reações adversas graves de fibrilação atrial foi de 1,3% (51 de 3.862) em pacientes recebendo ácido zoledrônico em comparação com 0,6% (22 de 3.852) em pacientes que receberam placebo. O mecanismo por trás do aumento da incidência de fibrilação atrial é desconhecido. O desequilíbrio observado neste estudo não foi observado em outros estudos clínicos com ácido zoledrônico.
No estudo de extensão HORIZON-PFT, a incidência de reações adversas de fibrilação atrial foi de 3,4% (21 de 613) no grupo de pacientes que receberam o ácido zoledrônico no estudo principal e no estudo de extensão (ou seja, 6 anos de exposição total ao ácido zoledrônico) vs 2,1% (13 de 616) em pacientes que receberam ácido zoledrônico no estudo principal (isto é, 3 anos de exposição) e placebo no estudo de extensão. A taxa de reações adversas de fibrilação atrial grave foi de 2% (12 de 613) em pacientes que receberam 6 anos de ácido zoledrônico comparado com 1,1% (7 em 616) em pacientes que receberam 3 anos de ácido zoledrônico seguido por 3 anos de placebo. Estes desequilíbrios não foram estatisticamente significativos.

Reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização
As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com ácido zoledrônico via relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a frequência, a qual é portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 11 – Reações adversas de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios oculares:	Esclerite, paroftalmia
Distúrbios do sistema imunológico:	Reações de hipersensitividade incluindo reação anafilática, choque anafilático, angioedema, broncoespasmo, urticária
Distúrbios nutricionais e metabólicos:	Desidratação secundária a sintomas pós-dose, tais como pirexia, vômitos e diarreia; hipotensão em pacientes com fatores de risco subjacentes, hipofosfatemia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:	Osteonecrose de mandíbula (vide "Advertências e precauções")
Distúrbios renais e urinários:	Insuficiência renal com necessidade de diálise ou com resultado fatal*, insuficiência renal (vide "Advertências e precauções"

(*) especialmente em pacientes com comprometimento renal pré-existente ou outros fatores de risco, tais como idade avançada, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, terapêutica diurética concomitante, ou desidratação no período de pós-infusão.

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

10. SUPERDOSE
A experiência clínica com superdose aguda é limitada. Pacientes que receberem doses superiores às recomendadas, deverão ser cuidadosamente monitorados. Na ocorrência de superdose levando a uma hipocalcemia clinicamente significativa, a reversão pode ser obtida através de complementação de cálcio oral e/ou uma infusão de gluconato de cálcio.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.

A administração deste medicamento é permitida apenas em hospitais, clínicas, ambulatórios, serviços de atenção domiciliar e outros estabelecimentos de assistência à saúde, exceto farmácias e drogarias, sob supervisão de profissional de saúde.

M.S.: 1.0043.1418

Farm. Resp.: Dra. Ivanete A. Dias Assi CRF-SP 41.116

Fabricado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Avenida Presidente Castelo Branco, 1385 - Ribeirão Preto/SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565
Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Central de Relacionamento
0800-703-1550
www.momentafarma.com.br - central@momentafarma.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 18/08/2022.

Histórico de Alteração da Bula -

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/05/2022	421031 8/22-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2021	334918 3/21-6	1999 SIMILAR - Solicitação De Transferência De Titularidade De Registro (CISÃO DE EMPRESA)	31/01/2022	-	VP/VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML
-	-	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. Resultados e Eficácia 7. Cuidados de Armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	5MG/100ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100ML

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: DENSIS					
Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	**CNPJ**	61.190.096/0001-92	**Autorização**	1.00.043-8
Processo	25351.160787/2021-41	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	31/01/2022
Nome Comercial	DENSIS	**Registro**	100431418	**Vencimento do registro**	10/2025
Princípio Ativo	ácido zoledrônico monoidratado			**Medicamento de referência**	ZOMETA (0,8 mg/ml) / ACLASTA (0,05 mg/ml)
Classe Terapêutica	SUPRESSORES DA REABSORCAO OSSEA			**ATC**	SUPRESSORES DA REABSORCAO OSSEA
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,8 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA PLAS COC TRANS X 5 ML ATIVA	1004314180018	Solução p/ Diluição p/ Infusão	31/01/2022	24 meses
Princípio Ativo	ácido zoledrônico monoidratado				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de plástico transparente (Frasco ampola plástica composta por copolímero de olefina cíclica (COC), capacidade nominal de 16 ml, incolor + Tampa de 20 mm composta por borracha bromobutílica teflonada, na cor cinza.) • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina)				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,8 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 4 FA PLAS COC TRANS X 5 ML ATIVA	1004314180026	Solução p/ Diluição p/ Infusão	31/01/2022	24 meses

Princípio Ativo	ácido zoledrônico monoidratado
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de plástico transparente (Frasco ampola plástica composta por copolímero de olefina cíclica (COC), capacidade nominal de 16 ml, incolor + Tampa de 20 mm composta por borracha bromobutílica teflonada, na cor cinza.) • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	0,8 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 FA PLAS COC TRANS X 5 ML ATIVA	1004314180034	Solução p/ Diluição p/ Infusão	31/01/2022	24 meses

Princípio Ativo	ácido zoledrônico monoidratado
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de plástico transparente (Frasco ampola plástica composta por copolímero de olefina cíclica (COC), capacidade nominal de 16 ml, incolor + Tampa de 20 mm composta por borracha bromobutílica teflonada, na cor cinza.) • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	0,05 MG/ML SOL INFUS CT FA PLAS PP TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1004314180042	Solução p/ Infusão	31/01/2022	24 meses

Princípio Ativo	ácido zoledrônico monoidratado
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco-ampola de plástico transparente (sistema fechado) (Frasco plástico composto por polipropileno (PP), com volume nominal de 100 ml + tampa plástica composta por polipropileno (PP), com elastômero.) • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATORIOS S.A. **CNPJ:** - 61.190.096/0011-64 **Endereço:** RIBEIRÃO PRETO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial

Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	0,05 MG/ML SOL INFUS CT ENVOL BOLS PLAS PP TRANS SIST FECH X 100 ML ATIVA	1004314180050	Solução p/ Infusão	31/01/2022	24 meses

Princípio Ativo	ácido zoledrônico monoidratado
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Bolsa de plástico transparente (sistema fechado) (Bolsa de filme plástico de 100 ml, composta por polipropileno (PP) 135mm + Tampa com conector composta por polipropileno (PP), com elastômero.) • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina) • Secundária - OUTRAS (INVÓLUCRO COMPOSTO POR POLIETILENOTEREFTALATO (PET) 12 MICROMETROS METALIZADO DO LADO EXTERNO E POLIETILENO DE BAIXA DENSIDADE (PEBD) 80 MICROMETROS DO LADO INTERNO PARA ACONDICIONAR BOLSAS PLÁSTICAS, COM FECHO ZIP.) • Envoltório - INVÓLUCRO COMPOSTO POR POLIETILENOTEREFTALATO (PET) 12 MICROMETROS METALIZADO DO LADO EXTERNO E POLIETILENO DE BAIXA DENSIDADE (PEBD) 80 MICROMETROS DO LADO INTERNO PARA ACONDICIONAR BOLSAS PLÁSTICAS, COM FECHO ZIP.
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATORIOS S.A. **CNPJ:** - 61.190.096/0011-64 **Endereço:** RIBEIRÃO PRETO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Eurofarma
Ampliando horizontes

Eurofarma
Ampliando horizontes

atorvastatina cálcica

Bula para profissional de saúde

Comprimido revestido

10 mg, 20 mg e 40 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

atorvastatina cálcica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 10 mg, 20 mg ou 40 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

10 mg e 20 mg - USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

40 mg - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
atorvastatina cálcica *.....10,36 mg
excipientes**..... q.s.p. 1 comprimido revestido
* Cada 10,36 mg de atorvastatina cálcica equivalem à 10 mg de atorvastatina base.
** Excipientes: carbonato de cálcio, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício, dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:
atorvastatina cálcica *.....20,72 mg
excipientes**..... q.s.p. 1 comprimido revestido
* Cada 20,72 mg de atorvastatina cálcica equivalem à 20 mg de atorvastatina base.
** Excipientes: carbonato de cálcio, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício, dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 40 mg contém:
atorvastatina cálcica *.....41,44 mg
excipientes**..... q.s.p. 1 comprimido revestido
* Cada 41,44 mg de atorvastatina cálcica equivalem à 40 mg de atorvastatina base.
** Excipientes: carbonato de cálcio, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A atorvastatina cálcica comprimidos revestidos é indicado como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) e triglicérides (TG), para aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (hipercolesterolemia heterozigótica familiar e não familiar), hiperlipidemia combinada (mista) (*Fredrickson* tipos IIa e IIb), níveis elevados de triglicérides séricos (*Fredrickson* tipo IV) e para pacientes com disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* tipo III) que não respondem de forma adequada à dieta. A atorvastatina cálcica também é indicado para a redução do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas forem inadequadas.
Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, atorvastatina cálcica está indicado na síndrome coronária aguda (angina instável e infarto do miocárdio não transmural – sem onda Q) para a prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca e re-hospitalização de pacientes com angina do peito.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular (DCV) e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana (DAC) como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-C ou história familiar de doença coronariana precoce, atorvastatina cálcica está indicado para redução do risco de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização e angina do peito. Em pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente, atorvastatina cálcica é indicado para redução do risco de: infarto do miocárdio não fatal; acidente vascular cerebral fatal e não fatal; procedimentos de revascularização; hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC); angina.

Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos): atorvastatina cálcica também é indicado como um adjuvante à dieta de redução dos níveis de CT, LDL-C e Apo B em meninas pós-menarca e meninos, entre 10 e 17 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica se, após a realização de um teste adequado de terapia dietética, os níveis de LDL-C continuarem ≥ 190 mg/dL ou ≥ 160 mg/dL e houver um histórico familiar positivo para doença cardiovascular (DCV) prematura, ou presença de 2 ou mais fatores de risco cardiovascular no paciente pediátrico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aterosclerose: no estudo de Reversão da Aterosclerose com Terapia Hipolipemiante Intensiva (REVERSAL), o efeito da atorvastatina 80 mg e da pravastatina 40 mg na aterosclerose coronária foi avaliado pelo ultrassom intravascular (USIV), durante a angiografia, em pacientes com doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, o USIV foi realizado em 502 pacientes no período basal e após 18 meses. No grupo tratado com a atorvastatina (n = 253), a mudança média percentual observada no volume total do ateroma (critério principal do estudo), quando comparado ao período basal, foi -0,4% (p = 0,98) no grupo da atorvastatina, e +2,7% (p = 0,001) no grupo da pravastatina (n = 249). Quando comparados aos da pravastatina, os efeitos da atorvastatina foram estatisticamente significantes (p = 0,02).

No grupo da atorvastatina, o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26), (p < 0,0001). A atorvastatina também reduziu significativamente a média do CT em 34,1% (pravastatina: -18,4%, p < 0,0001), os níveis médios de TG em 20% (pravastatina: -6,8%, p < 0,0009) e a média de apolipoproteína B em 39,1% (pravastatina: -22,0%, p < 0,0001). A atorvastatina aumentou o HDL-C em 2,9% (pravastatina: +5,6%, p = NS). Houve uma redução média de 36,4% na proteína C-reativa (PCR) no grupo da atorvastatina, comparado com uma redução de 5,2% no grupo da pravastatina (p < 0,0001). O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foi comparável.

AVC recorrente: no estudo de Prevenção do AVC pela Redução Agressiva nos Níveis de Colesterol (SPARCL – *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), os efeitos da atorvastatina 80 mg diários ou placebo sobre o AVC foram avaliados em 4731 pacientes que apresentavam AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) dentro do período de 6 meses e sem histórico de doença arterial coronária (DAC). Os pacientes eram 60% homens, de 21 a 92 anos de idade (idade média de 63 anos) e tinham um baseline médio de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). O LDL-C médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina e 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.

A atorvastatina 80 mg reduziu o risco do desfecho primário de AVC fatal e não fatal em 15% ([*hazard ratio* (HR)] 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; p = 0,05 ou 0,84; IC 95%; 0,71-0,99; p = 0,03 após ajuste para fatores basais) comparado com o placebo. A atorvastatina 80 mg reduziu significativamente o risco de eventos coronarianos principais (HR 0,67; IC 95%, 0,51-0,89; p = 0,006), qualquer evento de DAC (HR 0,60; IC 95%, 0,48-0,74; p < 0,001), e procedimentos de revascularização (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74; p < 0,001).

Em uma análise *post-hoc*, a atorvastatina 80 mg reduziu a incidência de AVC isquêmico (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, p = 0,01) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, p = 0,02) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina vs. 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina 80 mg foi demonstrada em todos os grupos de pacientes exceto nos pacientes que entraram no estudo com AVC hemorrágico e apresentaram AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.

Em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina vs. 311 de placebo) e poucos eventos de DAC (123 de atorvastatina vs. 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina vs. 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos sérios foi similar entre os grupos de tratamento.

Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Pacientes Pediátricos: em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, seguido de uma fase aberta, com 187 meninas pós-menarca e meninos, com idades variando entre 10 e 17 anos (média de idade de 14,1 anos), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave, foram randomizados para atorvastatina (n = 140) ou placebo (n = 47) por 26 semanas e em seguida todos receberam atorvastatina durante 26 semanas. Os critérios para inclusão no estudo foram: um valor basal de LDL-C ≥ 190 mg/dL ou; um valor basal de LDL-C ≥ 160 mg/dL e histórico familiar positivo de hipercolesterolemia familiar ou doença cardiovascular prematura documentada em parentes de primeiro ou segundo grau. O valor basal médio de LDL-C foi de 218,6 mg/dL (variando entre 138,5 e 385,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina comparado a 230,0 mg/dL (variando entre 160,0 e 324,5 mg/dL) no grupo do placebo. A dose de atorvastatina (uma vez ao dia) foi de 10 mg para as primeiras 4 semanas e aumentada para 20 mg se o nível de LDL-C fosse > 130 mg/dL. O número de pacientes tratados com atorvastatina que necessitaram de aumento de dose para 20 mg após 4 semanas durante a fase duplo-cega foi de 78 (55,7%). A atorvastatina diminuiu significantemente os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, triglicérides e apo B durante as 26 semanas da fase duplo-cega (vide Tabela 1).

TABELA 1
Efeitos da redução de lipídeos da atorvastatina em meninos e meninas adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave

(Mudança percentual média desde o valor basal ao *endpoint* na população com intenção de tratamento)

Dose	n	CT	LDL-C	HDL-C	Triglicérides	Apo B
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorvastatina	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

CT = colesterol total, LDL-C = lipoproteína de baixa densidade, HDL-C = lipoproteína de alta densidade, TG = triglicérides.

O valor médio de LDL-C alcançado foi de 130,7 mg/dL (variando entre 70,0 e 242,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina em comparação a 228,5 mg/dL (variando entre 152,0 e 385,0 mg/dL) no grupo placebo durante as 26 semanas da fase duplo-cega.

Nesse estudo controlado limitado não foi observado qualquer efeito no crescimento ou maturação sexual em meninos ou alteração na duração do ciclo menstrual em meninas. A atorvastatina não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-púberes ou pacientes menores de 10 anos de idade. A segurança e eficácia das doses superiores a 20 mg não foram avaliadas em estudos controlados realizados com crianças. A eficácia de longo prazo da terapia com atorvastatina durante a infância para a redução da morbidade e mortalidade na idade adulta não foi estabelecida.

Hipercolesterolemia (familiar heterozigótica e não familiar) e Dislipidemia Mista (*Fredrickson* tipos IIa e IIb): a dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina cálcica é de 10 mg ou 20 mg, uma vez ao dia. Pacientes que precisam de uma grande redução no LDL-C (mais do que 45%) podem ser iniciados com 40 mg, uma vez ao dia. A taxa de dose dos comprimidos de atorvastatina de cálcio é de 10 mg a 80 mg, uma vez ao dia. Os comprimidos de atorvastatina cálcica podem ser administrados como dose única a qualquer momento do dia, com ou sem alimento. A dose inicial de atorvastatina cálcica deve ser individualizada de acordo com as características do paciente, assim como o objetivo da terapia e resposta (vide guias NCEP vigentes). Após iniciação e/ou na titulação dos comprimidos de atorvastatina cálcica, os níveis de lipídeos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose ajustada de acordo com a necessidade do paciente.

A atorvastatina reduz o CT, LDL-C, VLDL-C, apo B, triglicérides e aumenta o HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é observada dentro de duas semanas, e a resposta máxima ocorre normalmente em quatro semanas, mantendo-se durante a terapia.

Os estudos em pacientes pediátricos foram limitados a pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Em dois estudos multicêntricos, placebo-controlados, dose-resposta, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina foi administrada uma vez ao dia por 6 semanas, reduzindo significativamente o CT, LDL-C, apo B e triglicérides. A partir de 2 estudos dose-resposta em pacientes com hipercolesterolemia primária foram obtidos os seguintes resultados para placebo (n = 21), atorvastatina 10 mg (n = 22), 20 mg (n = 20), 40 mg (n = 21) e 80 mg (n = 23) respectivamente: CT = 4%, -29%, -33%, -37%, -45%. LDL-C = 4%, -39%, -43%, -50%, -60%. Apo B = 3%, -32%, -35%, -42%, -50%. Triglicérides = 10%, -19%, -26%, -29%, -37%. HDL-C = -3%, 6%, 9%, 6%, 5%. Não HDL-C/HDL-C = 7%, -34%, -41%, -45%, -53%.

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de *Fredrickson* tipos IIa e IIb, agrupados a partir de 24 estudos clínicos controlados, as mudanças percentuais médias (25º e 75º percentil) do valor basal de HDL-C para atorvastatina 10, 20, 40 e 80 mg foram 6,4 (variando entre -1,4 e 14,0); 8,7 (variando entre 0 e 17); 7,8 (variando entre 0 e 16) e 5,1 (variando entre -2,7 e 15),

respectivamente. Adicionalmente, as análises dos dados demonstraram um decréscimo consistente e significativo no CT, LDL-C, triglicérides, razão CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C.

Hipertrigliceridemia (*Fredrickson* tipo IV): a resposta à utilização de atorvastatina em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está na Tabela 1. Para os pacientes tratados com atorvastatina, o valor basal médio (mín.; máx.) de triglicérides foi de 565 (variando entre 267 e 1502).

Tabela 1 – Pacientes com níveis elevados de triglicérides; alterações percentuais médias (mín., máx.) a partir do valor basal

	Placebo (n = 12)	atorvastatina 10 mg (n = 37)	atorvastatina 20 mg (n = 13)	atorvastatina 80 mg (n = 14)
Triglicérides	-12,4 (-36,6; 82,7)	-41,0 (-76,2; 49,4)	-38,7 (-62,7; 29,5)	-51,8 (-82,8; 41,3)
CT	-2,3 (-15,5; 24,4)	-28,2 (-44,9; -6,8)	-34,9 (-49,6; -15,2)	-44,4 (-63,5; -3,8)
LDL-C	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)
HDL-C	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,8; 37,2)
VLDL-C	-1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-85,8; 57,3)	-44,6 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
Não HDL-C	-2,8 (-17,6; 30,0)	-33,0 (-52,1; -13,3)	-42,7 (-53,7; -17,4)	-51,5 (-72,9; -4,3)

Disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* tipo III): resultados de um estudo cruzado, aberto em 16 pacientes (genótipos 14 apo E2/E2 e 2 apo E3/E2) com disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* tipo III).

Tabela 2 - Estudo aberto, cruzado, em 16 pacientes com disbetalipoproteinemia (*Fredrickson* tipo III)

		Alteração Média em % (mín., máx.)	
	Média (mín., máx.) Basal (mg/dL)	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 80 mg
CT	442 (225; 1.320)	-37 (-85; 17)	-58 (-90; -31)
Triglicérides	678 (273; 5.990)	-39 (-92; -8)	-53 (-95; -30)
IDL-C + VLDL-C	215 (111; 613)	-32 (-76; 9)	-63 (-90; -8)
Não HDL-C	411 (218; 1.272)	-43 (-87; -19)	-64 (-92; -36

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: a dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 mg a 80 mg diariamente. Os comprimidos de atorvastatina cálcica devem ser usados como um complemento a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aferese LDL) nestes pacientes ou se tais tratamentos não estão disponíveis.

Em um estudo sem grupo controle, 29 pacientes com idades variando entre 6 e 37 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica receberam doses diárias de 20 a 80 mg de atorvastatina. A média de redução do LDL-C no estudo foi de 18%. Vinte e cinco pacientes apresentaram uma redução média de LDL-C de 20% (variando entre 7 e 53%, média de 24%); os 4 pacientes restantes tiveram aumentos de 7% a 24% no LDL-C.

Uso em Síndrome Isquêmica Aguda: no estudo clínico "Redução da Isquemia Miocárdica através da Redução Intensiva dos Níveis de Colesterol", mais conhecido como estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), foram estudados os efeitos da terapia com atorvastatina em eventos isquêmicos e sobre a mortalidade total. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foram avaliados 3.086 pacientes com síndromes coronárias agudas, angina instável ou infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q). Os pacientes foram tratados com procedimentos convencionais, incluindo dieta alimentar mais atorvastatina 80 mg ou placebo, administrado diariamente, por um período médio de tratamento de 16 semanas. Os níveis finais de LDL-C, CT, HDL-C e triglicérides foram 72 mg/dL; 147 mg/dL; 48 mg/dL e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina, e 135 mg/dL; 217 mg/dL; 46 mg/dL e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina reduziu significantemente o risco de morte e eventos isquêmicos (Figura 1) em 16%. O risco de re-hospitalização para angina do peito com evidências documentadas de isquemia miocárdica foi reduzido significantemente em 26%. A atorvastatina reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos de forma igual e consistente em todos os valores de LDL-C basais. Além disso, reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos tanto em pacientes com infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q) como em pacientes com angina instável, em homens e em mulheres e em pacientes com idade ≤ 65 anos e > 65 anos.

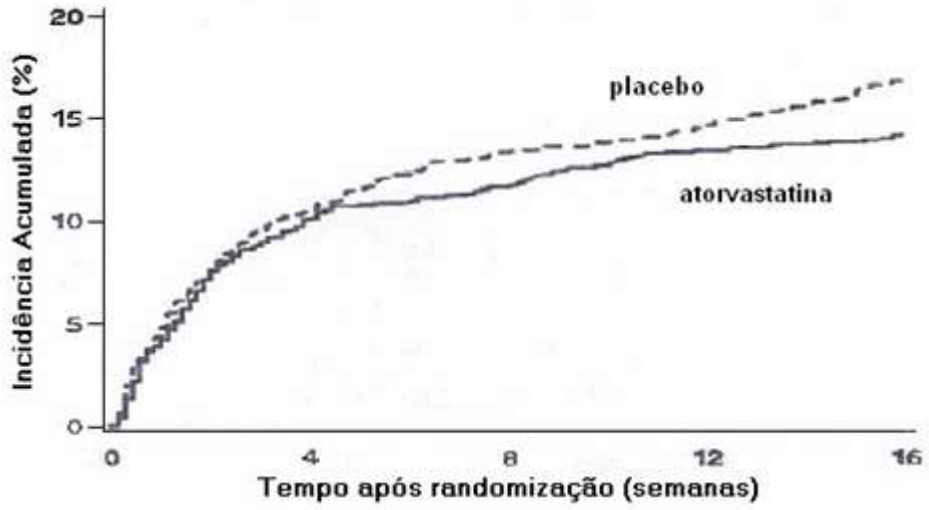


Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: no estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (*ASCOT-LLA*)*, o efeito da atorvastatina na doença coronária fatal e não fatal foi avaliada em 10.305 pacientes hipertensos de 40 a 80 anos de idade (média de idade de 63 anos), sem histórico de infarto do miocárdio e com níveis de triglicérides < 6,5 mmol/L (251 mg/dL). Além disso, todos os pacientes apresentavam pelo menos 3 outros fatores de risco cardiovasculares (CV): sexo masculino, idade > 55 anos, tabagismo, diabetes, história de cardiopatia congênita em um parente de primeiro grau, CT:HDL > 6, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral prévio, anormalidade específica em ECG, proteinúria/albuminúria. Neste estudo duplo-cego, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com medicação anti-hipertensiva (meta de PA < 140/90 mmHg para não diabéticos e < 130/80 mmHg para diabéticos) e alocados para receber atorvastatina 10 mg/dia (n = 5.168) ou placebo (n = 5.137). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina em comparação ao placebo excedeu o limiar de significância, em uma análise interina dos dados, o braço de redução lipídica foi encerrado precocemente (ASCOT-LLA) com 3,3 anos de seguimento ao invés de 5 anos, como originalmente planejado. Além disso, a pressão arterial foi bem controlada e semelhante em pacientes designados para atorvastatina e placebo. Essas alterações persistiram durante todo o período de tratamento.

A atorvastatina reduziu os índices relacionados aos seguintes eventos:

Eventos	**Redução do risco (%)**	**Nº. de eventos (atorvastatina vs. placebo)**	**valor-p**
Eventos coronarianos (insuficiência cardíaca congestiva fatal mais IM não fatal)	36%	100 vs. 154	0,0005
Total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização	20%	389 vs. 483	0,0008
Total de eventos coronários	29%	178 vs. 247	0,0006
AVC fatal e não fatal*	26%	89 vs. 119	0,0332

[a] Doença coronária.
[b] Infarto do miocárdio.
* Embora a redução de AVC fatal e não fatal não tenha alcançado o nível de significância predefinido (p = 0,01), foi observada uma tendência favorável à redução de 26% do risco relativo.

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não foram reduzidas de forma significativa, apesar de ter sido observada uma tendência favorável.

No Estudo Colaborativo Atorvastatina Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina na doença cardiovascular fatal ou não fatal foi avaliada em 2.838 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 e 75 anos, sem história prévia de doença cardiovascular e com LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) e triglicérides ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Além disso, todos os pacientes tinham pelo menos mais um fator dos seguintes fatores de risco cardiovascular: hipertensão, tabagismo, retinoplastia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.
Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com atorvastatina 10 mg uma vez ao dia (n = 1.428) ou com placebo (n = 1.410) e acompanhados, em média, por 3,9 anos.

Uma vez que o efeito do tratamento com atorvastatina sobre o *endpoint* primário preencheu as regras pré-definidas de eficácia para a interrupção do estudo, o CARDS foi terminado 2 anos antes do esperado.

O efeito da atorvastatina na redução dos riscos absoluto e relativo foi o seguinte:

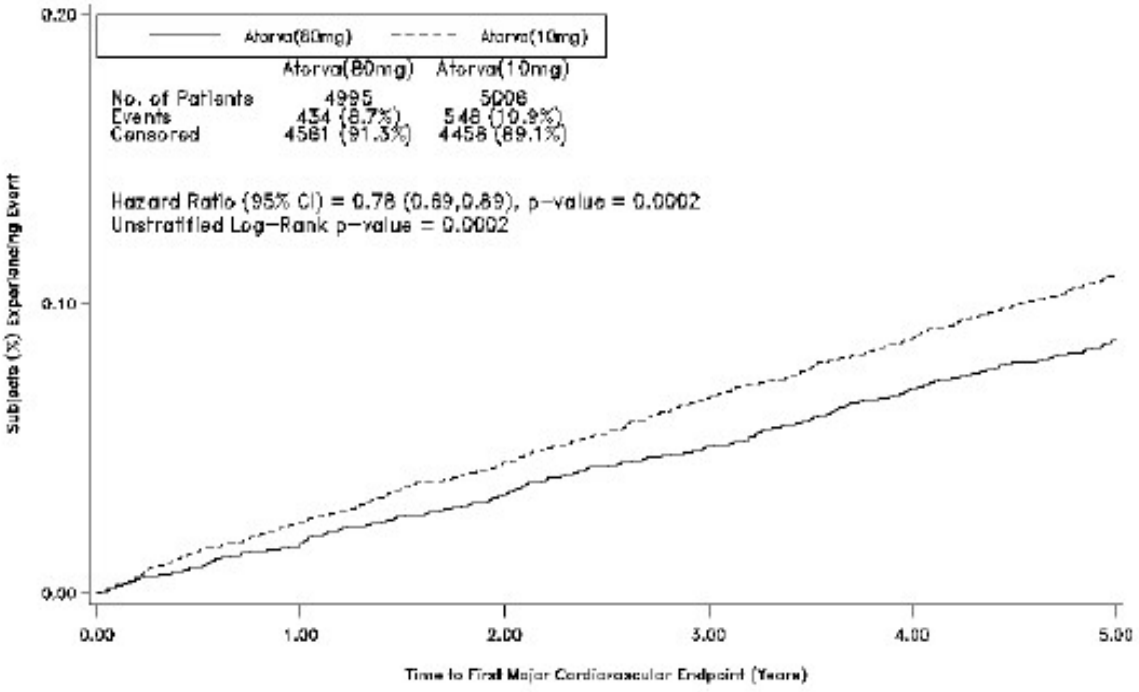
Eventos	**Redução do Risco Relativo (%)**	**Nº de Eventos (atorvastatina vs. placebo)**	**valor-p**
Principais eventos cardiovasculares [infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal, infarto do miocárdio (IM) silencioso, morte por doença arterial coronariana transluminal percutânea (PTCA), revascularização AVC]	37%	83 vs. 127	0,0010
IM (IAM fatal e não fatal, IM silencioso)	42%	38 vs. 64	0,0070
AVC (fatal e não fatal)	48%	21 vs. 39	0,0163

IAM = infarto agudo do miocárdio; RVM = revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; IM = infarto do miocárdio; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea.

Não houve evidência de uma diferença no efeito do tratamento do paciente por sexo, idade ou nível de LDL-C da linha de base. Uma redução no risco de morte de 27% (82 mortes no grupo placebo comparado a 61 mortes no braço tratado) foi observada com uma significância estatística limítrofe (p = 0,0592). A incidência geral dos eventos adversos ou eventos adversos sérios foi similar entre os grupos sob tratamento.

Prevenção Secundária de Eventos Cardiovasculares: no estudo Tratamento até Novas Metas mais conhecido como *Treating to New Targets* (TNT), o efeito de atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. atorvastatina cálcica 10 mg/dia na redução de eventos cardiovasculares foi avaliado em 10.001 indivíduos (94% de raça branca, 81% de sexo masculino, 38% ≥ 65 anos de idade) com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente que tinham atingido a meta de LDL-C < 130 mg/dL após completarem o período de introdução de 8 semanas com atorvastatina cálcica 10 mg/dia, em regime aberto. Os indivíduos foram randomizados para receber 10 mg/dia ou 80 mg/dia de atorvastatina cálcica e acompanhados por uma duração mediana de 4,9 anos. O *endpoint* primário foi o tempo até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos cardiovasculares importantes: óbito em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada e acidente vascular cerebral fatal e não fatal. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol não- HDL e HDL na semana 12 foram de 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL e 47 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL e 48 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 10 mg de atorvastatina cálcica. O tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares maiores (MCVE) (434 eventos no grupo recebendo 80 mg/dia vs. 548 eventos no grupo recebendo 10 mg/dia) com uma redução do risco absoluto de 2,2% e do risco relativo de 22%, razão de risco de 0,78, IC 95% (0,69-0,89), p = 0,0002 (vide Figura 2 e Tabela 3). A redução global do risco foi consistente independentemente da idade (< 65, ≥ 65) ou sexo.

Figura 2. Efeito da atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 10 mg/dia no Tempo até a Ocorrência de Eventos Cardíacos Importantes (TNT)



A atorvastatina 80 mg reduz significantemente o risco dos seguintes:

Tabela 3 – Visão Geral dos Resultados de Eficácia no Estudo TNT

Endpoint	**atorvastatina 10 mg (n = 5.006)**		**atorvastatina 80 mg (n = 4.995)**		**Razão de risco[a] (IC 95%)**
	n	(%)	n	(%)	
***ENDPOINT* primário**					
Primeiro *endpoint* cardiovascular importante	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69-0,89)
Componentes do *Endpoint* Primário					
Óbito por DCC	127	2,5	101	2,0	0,80 (0,61-1,03)
IM não fatal, não relacionado ao procedimento	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66-0,93)
Parada cardíaca ressuscitada	26	0,5	25	0,5	0,96 (0,56-1,67)
Acidente vascular cerebral (fatal e não fatal)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59-0,96)
ENDPOINTS* secundários					
Primeira ICC com hospitalização	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59-0,94)
Primeiro *endpoint* DVP	282	5,6	275	5,5	0,97 (0,83-1,15)
Primeiro *bypass* da artéria coronária (CABG) ou outro procedimento de revascularização coronariana[b]	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65-0,80)
Primeiro *endpoint* documentado de angina[b]	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79-0,99)
Mortalidade por todas as causas	282	5,6	284	5,7	1,01 (0,85-1,19)
Componentes da mortalidade por todas as causas					

Óbito cardiovascular	155	3,1	126	2,5	0,81 (0,64-1,03)
Óbito não cardiovascular	127	2,5	158	3,2	1,25 (0,99-1,57)
Óbito decorrente de câncer	75	1,5	85	1,7	1,13 (0,83-1,55)
Outro óbito não cardiovascular	43	0,9	58	1,2	1,35 (0,91-2,00)
Suicídio, homicídio e outros óbitos traumáticos não cardiovasculares	9	0,2	15	0,3	1,67 (0,73-3,82)

[a] atorvastatina 80 mg: atorvastatina 10 mg.
[b] componente de outros *endpoints* secundários.
* principal *endpoint* cardiovascular (MCVE) = morte devido doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada e AVC fatal e não fatal.
** *endpoints* secundários não incluídos no *endpoint* primário.
HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; IM = infarto do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; CABG - *bypass* da artéria coronária.
Os intervalos de confiança dos *endpoints* secundários não foram ajustados para comparações múltiplas.

Dentre os eventos incluídos no *endpoint* primário de eficácia, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de infarto do miocárdio não fatal, e não relacionado ao procedimento e a taxa de acidente vascular cerebral fatal e não fatal, porém não reduziu a taxa de óbito decorrente de doença cardíaca coronariana ou a taxa de parada cardíaca ressuscitada (Tabela 3). Dentre os *endpoints* secundários pré-definidos, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de revascularização coronariana, angina e hospitalização por insuficiência cardíaca, porém não reduziu a taxa de doença vascular periférica. A redução da taxa de ICC com hospitalização foi observada em apenas 8% dos pacientes com história anterior de ICC.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação a todas as causas de mortalidade: 282 (5,6%) no grupo atorvastatina 10 mg/dia vs. 284 (5,7%) no grupo atorvastatina 80 mg/dia por todas as causas (Tabela 3). A proporção de pacientes com óbito cardiovascular, incluindo os componentes de óbito decorrente de ICC e acidente vascular cerebral fatal foi numericamente menor no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg. A proporção de indivíduos com óbito não cardiovascular foi numericamente maior no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg.

No estudo Redução Incremental nos *Endpoints* Através da Redução Agressiva dos Lipídeos, mais conhecido como *Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study* (IDEAL), o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia foi comparado ao tratamento com sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia em 8.888 indivíduos com até 80 anos de idade e com histórico de DCC, para avaliar se poderia ser atingida uma redução no risco cardiovascular. Os pacientes eram na maioria de sexo masculino (81%), de raça branca (99%) e com idade média de 61,7 anos, apresentando níveis médios de LDL-C de 121,5 mg/dL por ocasião da randomização; 76% estavam recebendo terapia com estatina. Neste estudo prospectivo, randomizado, aberto, com desfecho cego (PROBE) sem período de introdução, os indivíduos foram acompanhados por uma duração mediana de 4,8 anos. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol HDL e não-HDL na semana 12 eram de 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL e 100 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL e 132 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 20 mg a 40 mg de sinvastatina.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação ao *endpoint* primário, a taxa de primeiro evento coronariano importante (doença cardíaca coronariana fatal, infarto do miocárdio não fatal e parada cardíaca ressuscitada): 411 (9,3%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 463 (10,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia, razão de risco 0,89, IC 95% (0,78-1,01), p = 0,07.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento com relação à mortalidade por todas as causas: 366 (8,2%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 374 (8,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia. A proporção de pacientes com óbito cardiovascular ou não cardiovascular foi similar aos grupos recebendo atorvastatina cálcica 80 mg e sinvastatina 20 mg a 40 mg.

Referências Bibliográficas:

• McCrindle BW1, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial.J Pediatr. 2003 Jul;143(1):74-80.

• Sever PS et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.

• Sever PS et al. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Am J Cardiol 2005;96:39F-44F.

• Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.

• Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.

• Steven E. Nissen, Md, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;291(9):1071-1080. doi:10.1001/jama.291.9.1071.

• The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.

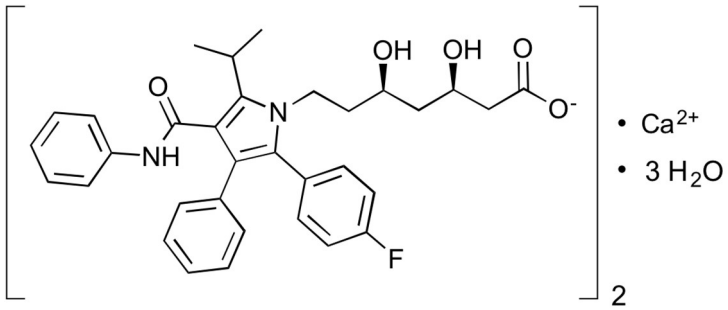
• LaRosa JC et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.

• Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437-45.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A atorvastatina cálcica é um agente de redução de lípides sintéticos, que é um inibidor da HMG-CoA redutase. Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, uma etapa inicial e limitante da velocidade na biossíntese do colesterol.
A fórmula empírica de atorvastatina cálcica é $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ e o seu peso molecular é 1209,42. A sua fórmula estrutural é:



A atorvastatina cálcica é um pó cristalino branco a esbranquiçado, praticamente insolúvel em soluções aquosas de pH 4 e abaixo. Ele é muito pouco solúvel em água destilada, pH 7,4 tampão de fosfato e acetonitrilo; ligeiramente solúvel em etanol; e livremente solúvel em metanol.

Mecanismo de Ação: a atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitante da velocidade que converte HMG-Co-A a mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo o colesterol. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e dislipidemia mista, a atorvastatina reduz o CT (colesterol total), LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) e apo B (apolipoproteína B). A atorvastatina também reduz o VLDL-C (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os TG (triglicérides) e produz aumentos variáveis no HDL-C (lipoproteínas de alta densidade).

A atorvastatina diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, e aumenta o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, aumentando a absorção e o catabolismo do LDL.

A atorvastatina reduz a produção e o número de partículas de LDL. Produz um aumento marcante e prolongado na atividade do receptor de LDL, além de promover uma alteração benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. O fármaco é eficaz na redução de LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que não responde normalmente à medicação de redução lipídica.

A atorvastatina e alguns de seus metabólitos são farmacologicamente ativos em humanos. O principal sítio de ação da atorvastatina é o fígado, que é o principal local de síntese de colesterol e *clearance* de LDL. A redução no LDL-C está mais relacionada à dose do medicamento do que à concentração sistêmica do fármaco. A individualização da dose do medicamento deve ser baseada na resposta terapêutica (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em um estudo dose-resposta, a atorvastatina (10 mg – 80 mg) demonstrou reduzir as concentrações de CT (30% –46%), LDL-C (41% – 61%), apo B (34% – 50%) e triglicérides (14% – 33%). Estes resultados são compatíveis em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo pacientes com *diabetes mellitus* não insulino-dependentes.

Em pacientes com hipertrigliceridemia isolada, a atorvastatina reduz o CT, o LDL-C, o VLDL-C, a apo B, triglicérides e não-HDL-C, e aumenta o HDL-C. Em pacientes com disbetalipoproteinemia, reduz a lipoproteína de densidade intermediária-colesterol (IDL-C).

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de *Fredrickson* tipos IIa e IIb, reunidos em 24 estudos controlados, o aumento percentual médio a partir do valor basal no HDL-C para atorvastatina (10 mg – 80 mg) foi de 5,1 – 8,7% de maneira não relacionada à dose. Além disso, a análise destes dados demonstrou uma redução significativa relacionada à dose nas proporções de CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C, variando de -29% para -44% e -37% para -55%, respectivamente.

Propriedades Farmacocinéticas

Farmacocinética e Metabolismo
Absorção: a atorvastatina é rapidamente absorvida após administração oral e concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção e as concentrações plasmáticas aumentam em proporção à sua dose. A atorvastatina em comprimidos apresenta biodisponibilidade entre 95% e 99% em comparação à solução. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 14% e a disponibilidade sistêmica da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistêmica é atribuída ao *clearance* pré-sistêmico na mucosa gastrintestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Embora o alimento diminua a taxa e a extensão da absorção do fármaco em aproximadamente 25% e 9%, respectivamente, como observado através da $C_{máx}$ e da ASC, a redução no LDL-C é semelhante se a atorvastatina for administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas de atorvastatina são mais baixas (aproximadamente 30% para $C_{máx}$ e ASC) após a administração do medicamento à noite, quando comparada à administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-C é a mesma independente da hora em que o fármaco é administrado (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Distribuição: o volume médio de distribuição da atorvastatina é de aproximadamente 381 litros. A atorvastatina apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas igual ou superior a 98%. Uma proporção glóbulo vermelho do sangue/plasma de aproximadamente 0,25 indica baixa penetração do fármaco nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos).

Metabolismo: a atorvastatina é amplamente metabolizada a derivados orto e para-hidroxilados e a vários produtos de beta-oxidação. A inibição da HMG-CoA redutase pelos metabólitos orto e para-hidroxilados in vitro é equivalente àquela observada com a atorvastatina. Aproximadamente 70% da atividade inibitória circulante sobre a HMG-CoA redutase é atribuída aos metabólitos ativos. Estudos in vitro sugerem a importância do metabolismo da atorvastatina pelo citocromo hepático P450 3A4, conforme o aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina em humanos após coadministração com eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos in vitro também indicaram que a atorvastatina é um inibidor fraco do citocromo P450 3A4. A coadministração de atorvastatina e terfenadina não produziu um efeito clinicamente significante nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, é improvável que a atorvastatina altere significantemente a farmacocinética de outros substratos do citocromo P450 3A4 (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Em animais, o metabólito orto-hidroxilado sofre posteriormente glicuronidação.

Excreção: a atorvastatina e seus metabólitos são eliminados principalmente na bile após metabolismo hepático e/ou extra-hepático; entretanto, o fármaco parece não sofrer recirculação entero-hepática. A meia-vida de eliminação plasmática média em humanos é de aproximadamente 14 horas, mas a meia-vida da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase é de 20 a 30 horas, devido à contribuição dos metabólitos ativos. Menos de 2% de uma dose de atorvastatina é recuperada na urina após administração oral.

A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos, transportador OATP1B1 e OATP1B3. Metabólitos de atorvastatina são substratos do OATP1B1. A atorvastatina também é identificada como substrato dos transportadores de efluxo MDR1 e BCRP, o que pode limitar a absorção intestinal e a depuração biliar da atorvastatina.

Populações Especiais
Idosos: as concentrações plasmáticas da atorvastatina se apresentam mais elevadas (aproximadamente 40% para $C_{máx}$ e 30% para ASC) em indivíduos idosos sadios (65 anos de idade ou mais) do que em adultos jovens. O estudo ACCESS avaliou especificamente pacientes idosos com relação ao alcance da meta de tratamento segundo o Programa Nacional de Colesterol dos EUA (NCEP – *National Cholesterol Education Program*). O estudo incluiu 1.087 pacientes com menos de 65 anos, 815 pacientes com mais de 65 anos e 185 pacientes com mais de 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípides.

Crianças: não foram conduzidos estudos de farmacocinética na população pediátrica.

Sexo: as concentrações plasmáticas de atorvastatina em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para $C_{máx}$ e 10% mais baixas para ASC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípides entre homens e mulheres.

Insuficiência renal: disfunção renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou no efeito da atorvastatina como hipolipemiante. Portanto, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Hemodiálise: apesar de não terem sido realizados estudos em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente o *clearance* da atorvastatina, uma vez que este fármaco se liga amplamente às proteínas plasmáticas.

Insuficiência hepática: as concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam acentuadamente (aproximadamente 16 vezes na $C_{máx}$ e 11 vezes na ASC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de *Child-Pugh*) (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Interações medicamentosas: o efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética de atorvastatina, bem como o efeito da atorvastatina sobre a farmacocinética de medicamentos coadministrados é resumido nas Tabelas 5 e 6 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Tabela 4 – Efeitos na farmacocinética da atorvastatina devido coadministração de medicamentos

Medicamento coadministrado e regime de dose	**atorvastatina**		
	Dose (mg)	**Proporção da ASC[&]**	**Proporção da $C_{máx}$[&]**
[#] ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg, uma vez ao dia, por 28 dias	8,7	10,7
[#] tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	9,4	8,6
[#] glecaprevir 400 mg, uma vez ao dia / pibrentasvir 120 mg uma vez ao dia, 7 dias	10 mg, uma vez ao dia por 7 dias	8,3	22,0
[#] telaprevir 750 mg a cada 8h, 10 dias	20 mg, dose única	7,9	10,6
[#] elbasvir 50 mg, uma vez ao dia / grazoprevir 200 mg, uma vez ao dia, 13 dias	10 mg, dose única	1,95	4,3
* boceprevir 800 mg, três vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	2,3	2,7
[#] simeprevir 150 mg, uma vez ao dia, 10 dias	40 mg, dose única	2,12	1,7
[#] lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	20 mg, uma vez ao dia, por 4 dias	5,9	4,7

[#,‡] saquinavir 400 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 400 mg, duas vezes ao dia, 15 dias	40 mg, uma vez ao dia, por 4 dias	3,9	4,3
[#] claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	80 mg, uma vez ao dia, por 8 dias	4,5	5,4
[#] darunavir 300 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	10 mg, uma vez ao dia, por 4 dias	3,4	2,2
[#] itraconazol 200 mg, uma vez ao dia, 4 dias	40 mg, dose única	3,3	1,20
# letermovir 480 mg, uma vez ao dia, 10 dias	20 mg, dose única	3,29	2,17
[#] fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia, por 4 dias	2,5	2,8
[#] fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia, por 4 dias	2,3	4,0
[#] nelfinavir 1.250 mg, duas vezes ao dia, 14 dias 14 dias	10 mg, uma vez ao dia, por 28 dias	1,74	2,2
[#] suco de toranja (*Grapefruit)*, 240 mL, uma vez ao dia [a,*]	40 mg, dose única	1,37	1,16
diltiazem 240 mg, uma vez ao dia, 28 dias	40 mg, dose única	1,51	1,00
eritromicina 500 mg, quatro vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	1,33	1,38
anlodipino 10mg, dose única	80 mg, dose única	1,18	0,91
cimetidina 300mg, quatro vezes ao dia, 2 semanas	10 mg, uma vez ao dia, por 2 semanas	1,00	0,89
colestipol 10g, duas vezes ao dia, 24 semanas	40 mg, uma vez ao dia, por 8 semanas	NA	0,74**
Maalox TC® 30mL, quatro vezes ao dia, 17 dias	10 mg, uma vez ao dia, por 15 dias	0,66	0,67
efavirenz 600 mg, uma vez ao dia, 14 dias	10 mg por 3 dias	0,59	1,01
[#]rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 7 dias (coadministrado)[†]	40 mg, dose única	1,12	2,9
[#]rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 5 dias (doses separadas)[†]	40 mg, dose única	0,20	0,60
[#]genfibrozila 600 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,35	1,00
[#]fenofibrato 160 mg, uma vez ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	1,03	1,02

[&] Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina vs atorvastatina isolada).

[#] vide itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, para significância clínica.

[*] Aumentos elevados na ASC (proporção da ASC até 2,5) e/ou $C_{máx}$ (proporção da $C_{máx}$ até 1,71) foram relatados com o consumo excessivo de suco de *Grapefruit* (≥ 750 mL – 1,2 litro/dia).

[**] Proporção baseada em amostra única administrada 8 – 16 h pós-dose.

[†] Devido ao mecanismo de dupla interação da rifampicina, é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na administração de atorvastatina após administração de rifampicina foi associada a uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina.

[‡] A dose de saquinavir e ritonavir neste estudo não é a dose usada clinicamente. O aumento da exposição à atorvastatina quando usada clinicamente, provavelmente seja superior ao observado no presente estudo. Por isso cautela deve ser tomada e a menor dose necessária deve ser usada.

Tabela 5 – Efeito da atorvastatina na farmacocinética de medicamentos coadministrados

atorvastatina	**Medicamento coadministrado e regime de dose**		
	Medicamento/Dose (mg)	**Proporção da ASC[&]**	**Proporção da $C_{máx}$[&]**

80 mg, uma vez ao dia por 15 dias	antipirina, 600 mg, dose única	1,03	0,89
80 mg, uma vez ao dia por 10 dias	[#] digoxina 0,25 mg, uma vez ao dia, 20 dias	1,15	1,20
40 mg, uma vez ao dia por 22 dias	contraceptivo oral, uma vez ao dia, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10 mg, dose única	tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	1,08	0,96
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	0,73	0,82
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	0,99	0,94

[&] Representa proporção de tratamentos (medicamento coadministrado com atorvastatina versus atorvastatina isolada).
[#] vide item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS", para significância clínica.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios da Fertilidade: a atorvastatina não se mostrou carcinogênica em ratos. A dose máxima utilizada foi 63 vezes maior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos (80 mg/dia) e de 8 a 16 vezes maior baseada nos valores de ASC (0-24). Em um estudo de 2 anos realizado com camundongos, as incidências de adenomas hepatocelulares em machos e de carcinomas hepatocelulares em fêmeas se mostraram aumentadas na dose máxima utilizada, que foi 250 vezes superior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos. A exposição sistêmica foi de 6 a 11 vezes superior, baseada na ASC (0-24). Todos os outros fármacos quimicamente semelhantes desta classe induziram tumores em ratos e camundongos com doses de 12 a 125 vezes superiores à dose clínica máxima recomendada, baseada em mg/kg de peso corpóreo.

A atorvastatina não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico em 4 testes in vitro, com ou sem ativação metabólica, nem em 1 estudo *in vivo*. Apresentou-se negativa para o teste de Ames com *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* e no ensaio in vitro de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) *forward mutation* em células pulmonares de hamster chinês. Não produziu aumentos significantes em aberrações cromossômicas no ensaio in vitro com células pulmonares de hamster chinês e se apresentou negativa no teste *in vivo* de *mouse micronucleus*.

Não foi observado efeito adverso na fertilidade ou reprodução em ratos machos que receberam doses de atorvastatina de até 175 mg/kg/dia ou em fêmeas que receberam doses de até 225 mg/kg/dia. Estas doses são de 100 a 140 vezes superiores, em mg/kg de peso corpóreo, à dose máxima recomendada para humanos. A atorvastatina não causou efeito adverso nos parâmetros de esperma ou sêmen, ou na histopatologia do órgão reprodutivo em cães que receberam doses de 10 mg/kg, 40 mg/kg ou 120 mg/kg por 2 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A atorvastatina cálcica é contraindicado a pacientes que apresentam:

- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;
- Doença hepática ativa ou elevações persistentes inesperadas das transaminases séricas, excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN);

ou que estão:

- Grávidas, amamentando ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes. A atorvastatina cálcica deve ser administrado a adolescentes e mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos de idade.
A atorvastatina cálcica é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em indivíduos em fase de crescimento ou pré-púberes, a terapêutica de escolha inicial para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica é constituída por fármacos não absorvidos, como a colestiramina ou o colestipol. A associação desses agentes com atorvastatina cálcica pode ser utilizada para que doses mais elevadas de atorvastatina não sejam necessárias para atingir as metas de tratamento. Foram conduzidos estudos de eficácia e segurança em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar por um período máximo de 52 semanas. Portanto, recomenda-se adequada monitoração desses pacientes quando o período de administração de atorvastatina cálcica for superior a 1 ano.

Efeitos Hepáticos: assim como ocorre com outros agentes redutores de lípides da mesma classe, elevações moderadas [> 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN)] das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina. A função hepática foi monitorada tanto durante estudos clínicos de atorvastatina pré-comercialização quanto em estudos pós-comercialização, administrando-se as doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Aumentos persistentes nas transaminases séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade em duas ou mais ocasiões) ocorreram em 0,7% dos pacientes que receberam atorvastatina nestes estudos clínicos. A incidência dessa anormalidade foi de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Em geral, os aumentos não estavam associados à icterícia ou a outros sinais e sintomas clínicos. Quando a dose de atorvastatina foi reduzida ou o tratamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases retornaram aos níveis anteriores ao tratamento. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com uma dose reduzida de atorvastatina sem sequelas.

Estudo Tratamento até Novas Metas (*Treating to New Targets* - TNT): no estudo TNT, incluindo 10.001 indivíduos com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente tratados com atorvastatina cálcica 10 mg/dia (n = 5.006) ou atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n = 4.995), foram observados mais eventos adversos sérios e descontinuações em decorrência de eventos adversos no grupo recebendo a dose alta de atorvastatina (92, 1,8%; 497, 9,9%, respectivamente) comparado ao grupo recebendo a dose baixa (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante uma mediana de acompanhamento de 4,9 anos. Elevações persistentes nas transaminases [≥ 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) duas vezes dentro de 4-10 dias] ocorreram em 62 (1,3%) indivíduos recebendo atorvastatina 80 mg e em nove (0,2%) indivíduos recebendo atorvastatina 10 mg. Elevações na creatina quinase (≥ 10 vezes o LSN) foram de modo geral baixas, porém mais altas no grupo de tratamento recebendo a dose alta de atorvastatina (13; 0,3%) comparado ao grupo recebendo a dose baixa de atorvastatina (6; 0,1%).

Estudo Redução Incremental nos *Endpoints* Através da Redução Agressiva de Lipídeos (*Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering* - IDEAL): o estudo IDEAL incluiu 8.888 indivíduos tratados com atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n = 4.439) ou sinvastatina 20-40 mg/dia (n = 4.449), não foi observada diferença na frequência global de eventos adversos ou eventos adversos sérios entre os grupos de tratamento, durante uma mediana de tratamento de 4,8 anos. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de danos hepáticos devem realizar testes de função hepática. Os que desenvolverem níveis de transaminases elevados devem ser monitorados até que a(s) anormalidade(s) se resolva(m). Se um aumento de AST e ALT maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com atorvastatina cálcica. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).
A atorvastatina deve ser utilizada com precaução em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inesperadas das transaminases são contraindicações ao uso de atorvastatina (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Efeitos na Musculatura Esquelética: mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Miopatia, definida como dor ou fraqueza muscular em conjunto com aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK) maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, deve ser considerado em qualquer paciente com mialgias difusas, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular e/ou elevações consideráveis de CPK. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente a ocorrência inesperada de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente se for acompanhada de mal-estar ou febre. O tratamento com atorvastatina cálcica deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou se diagnóstico ou suspeita de miopatia. O risco de miopatia é aumentado com a administração concomitante de medicamentos que aumentam a concentração sistêmica de atorvastatina (vide itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas). Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) e/ou o transporte do fármaco. A CYP 3A4 é a principal isoenzima hepática conhecida por estar envolvida na biotransformação da atorvastatina. Os médicos que considerarem o tratamento concomitante de atorvastatina e fibratos, eritromicina, medicamentos imunossupressores, antifúngicos azólicos, inibidores da protease do HIV / HCV, inibidores HCV NS5A / NS5B, letermovir ou niacina em doses que alteram o perfil lipídico, devem avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorar cuidadosamente os pacientes para qualquer sinal e sintoma de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente durante os meses iniciais de tratamento e durante qualquer período de aumento de dose de um dos

medicamentos. Por isso, doses menores iniciais e de manutenção de atorvastatina também devem ser consideradas quando a atorvastatina é administrada concomitantemente com os medicamentos citados (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Não se recomenda o uso concomitante de atorvastatina e ácido fusídico. Portanto, a suspensão temporária de atorvastatina é aconselhável durante o tratamento com ácido fusídico (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Determinações periódicas de creatina fosfoquinase (CPK) podem ser consideradas em tais situações, mas não há qualquer garantia de que tal monitoração irá prevenir a ocorrência de miopatia grave. A atorvastatina pode causar elevação dos níveis de creatina fosfoquinase (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Assim como ocorre com outros fármacos dessa classe, foram relatados raros casos de rabdomiólise acompanhada de insuficiência renal aguda decorrente de mioglobinúria. Histórico de comprometimento renal pode ser fator de risco para desenvolver rabdomiólise. Os efeitos musculoesqueléticos de tais pacientes devem ser monitorados frequentemente. O tratamento com atorvastatina cálcica deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com uma condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou com um fator de risco que o predisponha ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rabdomiólise (por exemplo, infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, politraumatismos, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos e convulsões não controladas).

AVC Hemorrágico: uma análise *post-hoc* de um estudo clínico com 4.731 pacientes sem DAC que tiveram AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina 80 mg, apresentaram uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina vs. 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina vs. 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastatina 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 vs. 311) e poucos eventos de DAC (123 vs. 204) (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas – AVC recorrente).

Função endócrina: aumentos nos níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) e glicose sérica em jejum foram relatados com inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, incluindo a atorvastatina. O risco de hiperglicemia, entretanto, é compensado positivamente pela redução no risco vascular com estatinas.

Fertilidade, gravidez e lactação: A atorvastatina cálcica é contraindicado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas adequadas. A atorvastatina cálcica deve ser administrado a mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto. A atorvastatina cálcica é contraindicada durante a lactação. Não se sabe se a atorvastatina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas em lactentes, mulheres utilizando atorvastatina cálcica não devem amamentar.

Uso em Crianças: a segurança e eficácia em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado de 6 meses de duração em meninas pós-menarca e meninos, com idade variando entre 10 e 17 anos. Os pacientes tratados com atorvastatina cálcica apresentaram um perfil de eventos adversos similar àqueles observados em indivíduos do grupo placebo. Os eventos adversos mais comumente observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções. **Não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes.** Neste estudo controlado limitado não houve efeito detectável no crescimento ou maturação sexual em rapazes ou no prolongamento do ciclo menstrual das adolescentes. As adolescentes devem ser aconselhadas sobre os métodos contraceptivos apropriados enquanto estiverem submetidas à terapia com atorvastatina cálcica (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A atorvastatina cálcica não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-adolescentes ou pacientes com idade inferior a 10 anos de idade. A eficácia clínica foi avaliada com doses de até 80 mg/dia durante 1 ano em um estudo não controlado em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, incluindo 8 pacientes pediátricos.

Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas: não há evidências de que atorvastatina cálcica possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase se apresenta aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina em doses que alteram o perfil lipídico ou inibidores do citocromo P450 3A4/transportadores, por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos (vide a seguir e nos itens 8.

POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso combinado com outros medicamentos e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Efeitos na Musculatura Esquelética).

Inibidores do CYP 3A4
A atorvastatina é metabolizada pelo CYP 3A4. Administração concomitante de atorvastatina com inibidores do citocromo P450 3A4 pode levar a aumentos na concentração plasmática de atorvastatina. A extensão da interação e potencialização dos efeitos dependem da variabilidade dos efeitos sobre CYP 3A4.

- **eritromicina/claritromicina:** a coadministração de atorvastatina e eritromicina (500 mg, quatro vezes ao dia ou a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia ou a cada 12 horas), inibidores conhecidos do CYP 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Efeitos na Musculatura Esquelética e item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas);

- Inibidores de protease: a coadministração de atorvastatina e inibidores da protease, inibidores conhecidos CYP 3A4 foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas);

- cloridrato de diltiazem: a coadministração de atorvastatina (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas);

- cimetidina: um estudo de interação de atorvastatina com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas);

- itraconazol: a administração concomitante de atorvastatina (20 mg a 40 mg) com itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na ASC de atorvastatina (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas);

- **Suco de *grapefruit*:** contém 1 ou mais componentes que inibem a CYP 3A4 e pode aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina, especialmente com consumo excessivo de suco de *grapefruit* (> 1,2 litros por dia) (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas).

Inibidor de transportadores
A atorvastatina é um substrato dos transportadores hepáticos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas).
A administração concomitante de 10 mg de atorvastatina e 5,2 mg/kg/dia de ciclosporina resultou num aumento da exposição à atorvastatina (relação de ASC: 8,7; vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas). A ciclosporina é um inibidor do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína multirresistente 1 (MDR1) e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), assim como CYP 3A4, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Não exceda 10 mg de atorvastatina por dia (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Uso combinado com outros medicamentos).

O glecaprevir e pibrentasvir são inibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 e BCRP. Estudos de interação farmacocinética mostraram aumento na exposição de atorvastatina quando administrada concomitantemente a glecaprevir/pibrentasvir.

Portadores de hepatite C em tratamento com glecaprevir/pibrentasvir devem considerar estatinas alternativas (ou terapias hipolipemiantes alternativas). A coadministração com atorvastatina não é recomendada durante as semanas de tratamento com glecaprevir/pibrentasvir. Caso seja utilizada em associação a glecaprevir/pibrentasvir, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg dia (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso combinado com outros medicamentos).

O elbasvir e grazoprevir são inibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 e BCRP, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Utilizar com precaução e com a menor dose necessária (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso combinado com outros medicamentos).

A administração concomitante de atorvastatina 20 mg e letermovir 480 mg pordia resultou num aumento da exposição à atorvastatina (relação de ASC: 3,29; vide item 3. CARATERÍTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas). O letermovir inibe os transportadores de efluxo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 e o transportador hepático OATP1B1/1B3, aumentando assim a exposição à atorvastatina. Não exceder20 mg de atorvastatina por dia (vide item 8. POSOLOGIA E MODO

DE USAR - Uso combinado com outros medicamentos).

A magnitude das interações medicamentosas mediadas por CYP3A e OATP1B1/1B3 em medicamentos coadministrados pode ser diferente quando o letermovir é coadministrado com ciclosporina. O uso de atorvastatina não é recomendado em pacientes que tomam letermovir coadministrado com ciclosporina.

Indutores do CYP 3A4: a administração concomitante de atorvastatina com indutores do CYP 3A4 (por ex., efavirenz, rifampicina) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina. Devido ao mecanismo de interação dupla de rifampicina, (indução e inibição do CYP 3A4 de hepatócito transportador de captação OATP1B1), é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina com rifampicina, visto que o atraso na administração de atrovastatina após a administração de rifamcipina tem sido associada com uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas).

- Antiácidos: a coadministração de atorvastatina com um antiácido na forma de suspensão oral contendo hidróxido de magnésio e de alumínio provocou uma diminuição nas concentrações plasmáticas de atorvastatina (proporção da ASC: 0,66); entretanto, a redução no LDL-C não apresentou alterações.

- **antipirina:** uma vez que a atorvastatina não afeta a farmacocinética da antipirina, não são esperadas interações com outros fármacos metabolizados através das mesmas isoenzimas.

- colestipol: as concentrações plasmáticas de atorvastatina foram menores (proporção da concentração: 0,74) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina. Entretanto, os efeitos nos lípides foram maiores quando a atorvastatina e colestipol foram coadministrados em comparação à administração isolada de qualquer um dos fármacos.

- digoxina: quando foram coadministradas doses múltiplas de digoxina e atorvastatina 10 mg, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio não foram afetadas. Entretanto, as concentrações de digoxina aumentaram (proporção da ASC: 1,15) após a administração diária de digoxina com atorvastatina 80 mg. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente.

- azitromicina: a coadministração de atorvastatina (10 mg, 1 vez ao dia) e azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina.

- Contraceptivos orais: a coadministração de atorvastatina com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou a área de concentração versus os valores da curva do tempo (ASC) da noretindrona (proporção da ASC: 1,28) e do etinilestradiol (proporção da ASC: 1,19). Estas elevações devem ser consideradas na escolha do contraceptivo oral em mulheres utilizando atorvastatina.

- varfarina: foi realizado um estudo de interação de atorvastatina com varfarina e não foi observada qualquer interação clinicamente significante.

- colchicina: embora os estudos de interação com atorvastatina e colchicina não tenham sido realizados, casos de miopatia têm sido relatados onde atorvastatina foi coadministrada com colchicina e cautela deve ser exercida ao prescrever atorvastatina com colchicina.

- anlodipino: num estudo de interação medicamentosa em pacientes saudáveis, a coadministração de atorvastatina 80 mg com anlodipino 10 mg resultou em um aumento na exposição de atorvastina (proporção da ASC: 1,18) que não foi clinicamente significativa.

- ácido fusídico: embora estudos de interação com atorvastatina e ácido fusídico não tenham sido realizados, existe um risco aumentado de rabdomiólise em pacientes recebendo uma combinação de estatinas, incluindo a atorvastatina, e ácido fusídico. O mecanismo desta interação não é conhecido. Em pacientes em que a utilização de ácido fusídico sistêmico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante toda a duração do tratamento com o ácido fusídico. A terapia com estatina pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso prolongado de ácido fusídico sistêmico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade de coadministração de atorvastatina e ácido fusídico somente deve ser considerada em uma análise caso a caso e sob rigorosa supervisão médica. O paciente deve ser aconselhado a procurar imediatamente o médico se sentir quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

- Outros tratamentos concomitantes: em estudos clínicos, a atorvastatina foi utilizada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos e terapia de reposição de estrógenos sem evidências de interações adversas clinicamente significantes. Estudos de interação com agentes específicos não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Características do produto: comprimido revestido oblongo branco, sem vinco.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Geral: antes de ser instituída a terapia com atorvastatina cálcica deve ser realizada uma tentativa de controlar a hipercolesterolemia com dieta apropriada, exercícios e redução de peso em pacientes obesos, e tratar outros problemas médicos subjacentes. O paciente deve continuar com a dieta padrão para redução do colesterol durante o tratamento com atorvastatina cálcica. A dose pode variar de 10 mg a 80 mg, em dose única diária. As doses podem ser administradas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. As doses inicial e de manutenção, devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-C, a meta do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose deve ser ajustada adequadamente.

Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Combinada (Mista): a maioria dos pacientes é controlada com 10 mg de atorvastatina em dose única diária. A resposta terapêutica é evidente dentro de 2 semanas, e a resposta máxima é geralmente atingida em 4 semanas. A resposta é mantida durante tratamento crônico.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: em um estudo de uso compassivo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a maioria dos pacientes respondeu a 80 mg de atorvastatina com uma redução maior que 15% no LDL-C (18% – 45%).

Uso em Crianças (idade entre 10 e 17 anos) com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica: para pacientes com 10 anos ou mais, a dose inicial recomendada de atorvastatina cálcica é de 10 mg/dia; a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes). As doses devem ser individualizadas de acordo com a meta recomendada para a terapia (vide itens 1. INDICAÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: a insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou na redução de LDL-C com atorvastatina cálcica. Portanto, o ajuste de dose não é necessário (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Uso em Idosos: Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípides (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas: Populações Especiais).

Uso combinado com outros medicamentos: quando a coadministração de atorvastatina e ciclosporina, telaprevir, a combinação de tipranavir/ritonavir, ou glecaprevir/pibrentasvir é necessária, a dose de atorvastatina não deve exceder 10 mg.

O uso de atorvastatina não é recomendado em pacientes que tomam letermovir coadministrado com ciclosporina.

Foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas que resultaram no aumento sistêmico de atorvastatina com outros inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir,

darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir e nelfinavir), inibidores de protease da hepatite C (bocepravir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), claritromicina, itraconazol e letermovir. Deve-se ter precaução na coadministração de atorvastatina e estes medicamentos, e é recomendada avaliação clínica apropriada para garantir que a menor dose necessária de atorvastatina seja empregada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Efeitos na musculatura esquelética e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A atorvastatina cálcica é geralmente bem tolerada. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Um banco de dados de 16.066 pacientes dos estudos de atorvastatina placebo-controlados (8.755 atorvastatina cálcica versus 7.311 placebo) tratados por um período médio de 53 semanas, descontinuaram devido a eventos adversos 5,2% de pacientes recebendo atorvastatina e 4,0% dos pacientes recebendo placebo.

Os efeitos adversos mais frequentes (≥ 1%) que podem ser associados ao tratamento com atorvastatina, em pacientes participando de estudos clínicos placebo-controlados incluem:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):
Infecções e infestações: nasofaringite.
Distúrbios do metabolismo e nutricional: hiperglicemia.
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal: dor faringolaríngea, epistaxe.
Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dispepsia, náusea, flatulência.
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo: artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgia, edema articular.
Laboratorial: alterações nas funções hepáticas, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados nos estudos placebo-controlados com atorvastatina:
Distúrbios psiquiátricos: pesadelo.
Distúrbios dos olhos: visão turva.
Distúrbios do ouvido e labirinto: tinido.
Distúrbios gastrintestinais: desconforto abdominal, eructação.
Distúrbios hepatobiliares: hepatite e colestase.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: urticária.
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo: fadiga muscular, cervicalgia.
Distúrbios gerais e condição do local de administração: mal-estar, febre.
Laboratorial: células brancas positivas na urina.
Nem todos os efeitos listados acima tiveram, necessariamente, uma relação de causalidade associada ao tratamento com atorvastatina.

Pacientes Pediátricos (idade entre 10 e 17 anos)
Os pacientes tratados com atorvastatina têm um perfil de efeitos adversos geralmente semelhantes ao dos pacientes tratados com placebo, as experiências adversas mais comuns observadas em ambos os grupos, independentemente da avaliação de causalidade, foram as infecções.

Experiência Pós-Comercialização
Na experiência pós-comercialização de atorvastatina cálcica os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:
Distúrbios hematológico e linfático: trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico: reações alérgicas (incluindo anafilaxia).
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento: ruptura do tendão.
Distúrbios do metabolismo e nutricional: aumento de peso.
Distúrbios do sistema nervoso: hipoestesia, amnesia, tontura, disgeusia.
Distúrbios gastrintestinais: pancreatite.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: síndrome de *Stevens-Johnson,* necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, rash bolhoso.
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, miopatia necrosante autoimune, miosite, dor nas costas.
Distúrbios gerais e condição do local de administração: dor no peito, edema periférico, fadiga.

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

10. SUPERDOSE
Não há tratamento específico para superdose com atorvastatina. No caso de superdose, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme a necessidade. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve aumentar o *clearance* do medicamento significativamente.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1137

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/12/2020.

Fabricado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 - Itapevi - SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Eurofarma
www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br

PAPEL
RECICLÁVEL

Eurofarma
Ampliando horizontes

Histórico de alterações da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP)	Apresentações relacionadas
05/08/2015	069136915 5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12 –	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 10mg, 20mg e 40mg
22/02/2016	128783516 9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12 –	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Reações Adversas	VP/VPS	Comprimido revestido 10mg, 20mg e 40mg
19/07/2016	209509416 2	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Características Farmacológicas Interações Medicamentosas Posologia e modo de usar	VPS	Comprimido revestido 10mg, 20mg e 40mg
25/10/2018	103058118 5	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 10mg, 20mg e 40mg
05/05/2020	139847120 3	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento O que devo asber nates de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Características farmacológicas Advertências e precauções Intervenções medicamentosas Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimido revestido 10mg, 20mg e 40mg
Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido 10mg, 20mg e 40mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ATORVASTATINA CÁLCICA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	**CNPJ**	61.190.096/0001-92	**Autorização**	1.00.043-8
Processo	25351.711343/2014-58	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	06/07/2015
Nome Comercial	ATORVASTATINA CÁLCICA	**Registro**	100431137	**Vencimento do registro**	07/2025
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA			**Medicamento de referência**	Citalor
Classe Terapêutica	ANTILIPEMICOS			**ATC**	ANTILIPEMICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1004311370010	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	-
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1004311370029	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-

Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1004311370037	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 90 ATIVA	1004311370045	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	-				
Restrição de uso	-				
Destinação	-				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	20 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1004311370053	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA				

Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	20 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1004311370061	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1004311370071	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	20 MG COM REV CT BL AL/AL X 90 ATIVA	1004311370088	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1004311370096	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1004311370101	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	-				
Restrição de uso	-				
Destinação	-				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1004311370118	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA				

Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	40 MG COM REV CT BL AL/AL X 90 ATIVA	1004311370126	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	80 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1004311370134	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	80 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1004311370142	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-

Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	80 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1004311370150	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	80 MG COM REV CT BL AL/AL X 90 CANCELADA OU CADUCA	1004311370169	COMPRIMIDO REVESTIDO	06/07/2015	24 meses
Princípio Ativo	ATORVASTATINA CÁLCICA				
Complemento Diferencial da Apresentação	VAST				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	-				
Restrição de uso	-				
Destinação	-				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Não				

tartarato de brimonidina

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução oftálmica
0,2 %

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

tartarato de brimonidina

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 1 frasco com 5 ml de solução oftálmica estéril.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (=27 gotas) de solução oftálmica contém:

tartarato de brimonidina .....2 mg (0,074 mg/gota)

Excipientes: cloreto de benzalcônio, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, povidona e água destilada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O tartarato de brimonidina é indicado no tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A pressão intraocular (PIO) elevada é o principal fator de risco para a perda do campo visual no glaucoma. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de ocorrência de danos ao nervo óptico e de perda de campo visual. O tartarato de brimonidina diminui a pressão intraocular com efeitos mínimos sobre os parâmetros pulmonares e cardiovasculares. Em um estudo de dose-resposta de um mês em pacientes glaucomatosos ou com hipertensão ocular o tartarato de brimonidina foi avaliado nas concentrações 0.08%, 0.25 e 0.5% e veículo para a redução da PIO. A média de redução da PIO a partir do valor basal a 12 horas pós-instilação no grupo de 0.2% foi de 4.0 a 5.8 mmHG (15.5% a 22.4%)[1].

Os efeitos cardiovasculares e pulmonares de tartarato de brimonidina 0,2% foram comparados ao timolol 0,5%, betaxolol 0,25% e ao veículo de tartarato de brimonidina 0,2% em um estudo crossover duplo-mascarado em 24 voluntários homens saudáveis.[2]

Nesse estudo de uma dose, não foram observados efeitos sobre a função pulmonar com tartarato de brimonidina 0,2%, suspensão de betaxolol 0,25%, timolol 0,5% ou veículo. A brimonidina, o betaxolol e o veículo não apresentaram efeitos sobre taquicardia por exercício, enquanto o timolol foi associado a uma supressão estatisticamente significativa de frequência cardíaca de recuperação e exercício. Os efeitos cardiovasculares de brimonidina sobre exercício foram limitados a uma ligeira
redução da pressão arterial sistólica durante o período de recuperação.[2]

Quando aferida 12 horas após a dosagem em estudos controlados nucleares, a frequência cardíaca média permaneceu relativamente inalterada no valor basal com o tratamento de brimonidina. Foram observadas pequenas reduções clinicamente significativas na frequência cardíaca média em alguns dos exames diurnos.[3,4,5] Da mesma forma, foram observadas reduções desprezíveis nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias quando aferidas 12 horas após a dosagem. Essas alterações não foram associadas a sintomas clínicos.[3,4,5]

[1] Data on file, Allergan, Inc. Derick RJ, Robin AL, et al. Brimonidine tartrate, a one-month dose response study. 1997 Ophthalmology Jan; 104(1):131-136 (Final Clinical Report A342- 110-7831.

[2] Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. 1995 Arch Ophthalmol Jan;113(1):77-83. (Final Clinical Report A342-115-8042).

[3] Schuman, JS, Horowitz B, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1997;115:847-852 (Final Clinical Report A342-103-7831)

[4] Data on file, Allergan, Inc. Final report of study A342-104-7831: The long-term safety and ocular-hypotensive efficacy of brimonidine tartrate 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Dated March 1996.

[5] Data on file, Allergan Inc. Final Report of Study A342-119-7831. A comparison of the safety and efficacy of twice-daily vs. three-times daily administration of brimonidine 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O tartarato de brimonidina é um potente agonista adrenérgico seletivo alfa-2. O nome químico do tartarato de brimonidina é L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinildeneamino) quinoxalina. O peso molecular do sal tartarato é 442,24, sendo solúvel em água (34mg/ml). A fórmula molecular é C11H10BrN5.C4H6O6.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: A brimonidina é um agonista alfa-adrenérgico. O pico do efeito hipotensivo ocular é observado duas horas após seu uso. Estudos fluorofotométricos em animais e humanos indicam que a brimonidina tem duplo mecanismo de ação, agindo através da redução da produção do humor aquoso e do aumento da drenagem pela via do fluxo uveoscleral.

Farmacocinética

A concentração plasmática máxima é atingida num período de 1 a 4 horas após a administração ocular e declina com uma meia-vida sistêmica de aproximadamente 3 horas. Em humanos, o metabolismo sistêmico da brimonidina é amplo, ocorrendo fundamentalmente no fígado. A excreção urinária é a principal via de eliminação deste fármaco e seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose oral radioativa foi eliminada no espaço de 120 horas após sua administração, sendo encontrada na urina 74% desta dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O tartarato de brimonidina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da sua fórmula. É contraindicado também para pacientes em tratamento com medicamentos que contenham substâncias inibidoras da monoaminoxidase (IMAO), como por exemplo certos antidepressivos (iproniazida, asocarboxazida, nialamida, fenelzina, tranilcipromina e seleginina).

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora o tartarato de brimonidina tenha apresentado efeito mínimo sobre a pressão sanguínea e freqüência cardíaca em estudos clínicos, deve ser usado com cautela em pessoas com doenças cardiovasculares graves. O tartarato de brimonidina também deve ser usado com cautela em pessoas com depressão, insuficiência cerebral ou coronária, fenômeno de Raynaud´s, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante, entre outras. Reações de hipersensibilidade ocular tardia foram relatadas com ERITREX, com alguns relatos associados a um aumento na pressão intraocular.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: B

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, tartarato de brimonidina deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Não está esclarecido se tartarato de brimonidina é excretado no leite humano, porém estudos realizados em animais demonstram que o tartarato de brimonidina é excretado no leite. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar a administração do medicamento deverá considerar a importância do medicamento para a mãe.

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

Pacientes pediátricos

Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos. A segurança e eficácia do tartarato de brimonidina não foram estabelecidas em crianças menores de 2 anos.

Durante vigilância pós-comercialização, apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória, e sonolência foram reportados em neonatos e crianças que receberam brimonidina devido à glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

Crianças com 2 anos de idade ou mais, especialmente aquelas com peso menor ou igual a 20 kg, devem ser tratadas com cautela e monitoradas de perto devido à alta incidência e severidade de sonolência.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias. A Cmáx e meia-vida da brimonidina em adultos foi similar em pacientes idosos (65 anos ou mais) e de outras faixas etárias, indicando que a absorção sistêmica e eliminação não foi significantemente afetada pela idade.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

O tartarato de brimonidina não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Pacientes que utilizam lentes de contato
O tartarato de brimonidina não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes. Por este motivo, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las após a administração do tartarato de brimonidina.

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico
Se mais de um medicamento tópico oftálmico for utilizado, deve-se instilar os medicamentos com pelo menos um intervalo de 5 minutos entre uma instilação e outra.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Assim como outros medicamentos, tartarato de brimonidina pode causar fadiga e/ou sonolência, visão borrada ou distúrbios visuais e pode ter potencial para uma diminuição na capacidade de alerta. O paciente deve esperar o desaparecimento destes sintomas antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Embora estudos específicos sobre interações medicamentosas ainda não tenham sido conduzidos com tartarato de brimonidina, a possibilidade de um efeito aditivo ou potencializador com fármacos depressores do Sistema Nervoso Central (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos) deve ser considerada.
Os alfa-agonistas, como classe, podem reduzir a freqüência cardíaca e a pressão arterial. Recomenda-se cautela no seu emprego concomitante com betabloqueadores (oftálmicos e sistêmicos), anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.
Os antidepressivos tricíclicos podem moderar o efeito hipotensivo da clonidina sistêmica. Não está esclarecido se o uso simultâneo deste tipo de fármaco com tartarato de brimonidina pode apresentar alguma interferência sobre o efeito redutor da pressão intraocular.
Não há dados disponíveis sobre a ação do tartarato de brimonidina sobre o nível de catecolaminas circulantes.
Entretanto, recomenda-se cautela na sua utilização em pacientes que estejam recebendo antidepressivos tricíclicos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após aberto, válido por 90 dias.

Características físicas e organolépticas: solução límpida, de cor amarelada e livre de partículas.

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 dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), três vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 8 horas entre as doses.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação do tartarato de brimonidina.
Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça, boca seca, fadiga, hiperemia ocular, ardor nos olhos, pontada nos olhos, visão borrada, sensação de corpo estranho nos olhos, foliculose na conjuntiva, reações alérgicas oculares, prurido nos olhos.
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): tontura, alterações do paladar, sintomas no trato respiratório superior, sintomas gastrointestinais, astenia, erosão da córnea, fotofobia, eritema da pálpebra, dor nos olhos, secura dos olhos, lacrimejamento, edema na pálpebra, edema conjuntival, blefarite, irritação nos olhos, clareamento da conjuntiva, visão anormal, papilas conjuntivais, secreção ocular.
Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100): palpitações, secura no nariz, depressão, reações alérgicas. Outras reações adversas relatadas após a comercialização de tartarato de brimonidina foram: irite, iridociclite (uveíte anterior), miose, conjuntivite, prurido nas pálpebras, hipersensibilidade, reações na pele (incluindo eritema, edema facial, prurido, rash e vasodilatação), palpitações/arritmias (incluindo bradicardia ou taquicardia), depressão, hipotensão, síncope.

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

10. SUPERDOSE

Em casos de overdose oftálmica, os eventos relatados foram geralmente aqueles já listados como reações adversas. Existem poucas informações relacionadas à ingestão acidental de brimonidina em adultos. O único evento adverso relatado até o momento foi hipotensão. O tratamento para overdose oral inclui tratamento de suporte e sintomático, mantendo-se ventilação.

Sintomas de overdose de brimonidina, como apnéia, bradicardia, coma, hipotermia, hipotensão, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória e sonolência têm sido relatados em recém-nascidos, lactentes e crianças que recebem tartarato de brimonidina como parte do tratamento médico para glaucoma congênito ou por ingestão acidental.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0614
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/07/2022	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	14/06/2022	4292169/22-4	11010 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Oftálmica 0,2 %
16/07/2021	2767648/21-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Oftálmica 0,2 %
29/05/2019	0478325/19-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2018	1198806/18-1	1959 - GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	28/01/2019	**VP** III – Dizeres Legais **VPS** 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais	VP/VPS	Solução Oftálmica 0,2 %
01/07/2013	0527535/13-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de texto de bula	VP/VPS	Solução Oftálmica 0,2 %

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: tartarato de brimonidina

Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.849366/2018-68	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	28/01/2019
Nome Comercial	tartarato de brimonidina	**Registro**	105730614	**Vencimento do registro**	11/2028
Princípio Ativo	TARTARATO DE BRIMONIDINA			**Medicamento de referência**	alphagan
Classe Terapêutica	ANTIGLAUCOMATOSOS			**ATC**	ANTIGLAUCOMATOSO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1057306140011	SOLUÇAO OFTALMICA	28/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	TARTARATO DE BRIMONIDINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco gotejador de plástico opaco • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	OFTALMOLOGICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	2 MG/ML SOL OFT CT 50 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1057306140021	SOLUÇAO OFTALMICA	28/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	TARTARATO DE BRIMONIDINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco gotejador de plástico opaco • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	OFTALMOLOGICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

BUSONID
(budesonida)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Suspensão aquosa
32 mcg e 64 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BUSONID
budesonida

APRESENTAÇÕES
Suspensão aquosa 32 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) ou 6 mL (120 doses).
Suspensão aquosa 64 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) ou 6 mL (120 doses).

USO NASAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL de Busonid 32 mcg/dose contém:
budesonida .....0,64 mg
Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, glicose, polissorbato 80, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, água para injetáveis e ácido clorídrico.

Cada mL de Busonid 64 mcg/dose contém:
budesonida .....1,28 mg
Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, glicose, polissorbato 80, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, água para injetáveis e ácido clorídrico.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Busonid é indicado para pacientes com rinites não-alérgica e alérgica perenes e alérgica sazonal, tratamento de pólipo nasal e prevenção de pólipo nasal após polipectomia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Rinite
A budesonida uma vez ao dia é efetiva no tratamento de rinite sazonal e perene em adultos e crianças, como demonstrado pelos resultados de estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo. A budesonida possui um rápido início de ação, com efeitos significativos em sintomas específicos após 3-5 horas, com eficácia geral atingida muito rapidamente em 7 horas. A budesonida também possui duração de ação prolongada, permitindo a administração diária única (DAY J et al. Am J Rhinol 1997; 11:77; PEDERSEN S et al. Ann Allergy Asthma Immunol.1998; 81:128)

Rinite alérgica sazonal
Na rinite sazonal diversos estudos clínicos suportam a efetividade da budesonida em dosagens de 32-64 mcg 1-2 doses em cada narina, administrado inicialmente em uma dose inicial maior e depois ajustado para a dose de manutenção mínima (DAY J et al. Am J Rhinol 1997; 11:77, MELTZER E. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:128). Por exemplo, em um estudo em pacientes com rinite alérgica sazonal induzida por ambrósia, 64 mcg de budesonida uma vez ao dia foi dose mínima efetiva durante a estação de polinização (CRETICOS P et al. Allergy Asthma Proc 1998; 19:285). A melhora significativa devida ao tratamento com budesonida foi demonstrada em avaliação de qualidade de vida (OSTINELLI J et al. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: S97).

Rinite alérgica perene
A budesonida é também bem documentada na rinite perene com alívio de sintomas como, por exemplo, obstrução nasal, coriza, espirros, prurido nasal e melhoria na saúde relacionada ao escore de qualidade de vida (DAY J et al. J Allergy Clin Immunol 1998; 102:902, MELTZER E. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:128, STÅHL E et al. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(1): S94 (abstract 279)).

Rinite perene não-alérgica
Rinite perene não-alérgica é caracterizada por sintomas nasais persistentes que não resultam de eventos imunopatológicos mediados por IgE. O diagnóstico da rinite não alérgica é frequentemente um diagnóstico de exclusão, quando uma etiologia alérgica pode ser substanciada por testes diagnósticos. Os sintomas podem ser similares à rinite alérgica, mas com menor quantidade de prurido nasal, de número de episódios de espirros e queixas conjuntivais. Rinite vasomotora e rinite não-alérgica eosinofílica são causas comuns.

A budesonida mostrou ser eficaz em estudos clínicos (até 12 meses) demonstrando sintomas nasais reduzidos em doses de 200 - 400 mcg. Em estudos em pacientes com rinite não-alérgica perene, uma redução de secreção nasal induzida por metacolina e escores de sintomas foi demonstrada (MALM L et al. Allergy 1981; 36 (3):209). Em estudos de 12 meses, com dosagem de 400 mcg uma vez ao dia, reduziu efetivamente todos os sintomas nasais mensurados por escalas de pontuação de 4 pontos incluindo rinoscopia (SYNNERSTAD B et al. Br J Clin Pract. 1996; 50(7):363). Em um estudo de 6 meses de eficácia e 12 meses de segurança, no qual a maioria dos pacientes possuíam rinite perene não alérgica, tratamento efetivo e seguro foram concluídos na dosagem de 200-400 mcg uma vez ao dia (LINDQVIST N et al. Eur J Respir Dis 1982; 63 (Suppl 122):270; LINDQVIST N et al. Allergy 1986; 41(3):179). Um efeito significativo foi também confirmado em um estudo de 12 meses em comparação com cetirizina (RINNE J et al. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109(3):426).

Tratamento de pólipos nasais. Prevenção de pólipos nasais após polipectomia
Pólipos nasais causam obstrução nasal e sintomas relacionados, como hiper-reatividade nasal não específica, rinorreia, espirros e perda do olfato. A maioria dos casos de pólipos nasais respondem bem ao tratamento de glicocorticosteroides nasais. Uma estratégia terapêutica

combinada com cirurgia e tratamento com glicocorticosteroides nasais é comumente praticada. Após a remoção cirúrgica dos pólipos nasais, polipose nasal sintomática pode reocorrer.

Diversos estudos controlados demonstraram que a budesonida reduz o tamanho dos pólipos, melhora os sintomas nasais e reduz a frequência de recorrência de cirurgias (LILDHOLDT T et al. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 1997; 123:595; RUHNO J et al. J Allergy Clin Immunol 1990;86:946-53; TOS M et al. Am J Rhinol 1998; 12:183).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A budesonida é um glicocorticosteroide com grande efeito anti-inflamatório local.
O mecanismo de ação exato dos glicocorticosteroides no tratamento da rinite não está totalmente elucidado. Ações anti-inflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina são provavelmente importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticoide, é cerca de 15 vezes maior que da prednisolona.
Um estudo clínico em rinite sazonal comparando budesonida intranasal e oral com placebo mostrou que o efeito terapêutico da budesonida pode ser totalmente explicado pela ação local.
A budesonida, administrada profilaticamente, demonstrou ter efeito protetor contra a eosinofilia e a hiperresponsividade induzidas por provocação nasal.
Nas doses recomendadas, a budesonida não causa qualquer alteração clínica importante, nem nos níveis de cortisol plasmático basal, nem na resposta à estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em pacientes com rinite. Entretanto, supressão dose-relacionada do cortisol plasmático e urinário tem sido observada em voluntários sadios após um curto período de administração da budesonida.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A disponibilidade sistêmica da budesonida a partir da administração intranasal é de 6-16%, enquanto a biodisponibilidade pulmonar é de 28%.

Distribuição

A budesonida tem um volume de distribuição de aproximadamente 3 L/kg. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é em média 85-90%.

Metabolização

A budesonida sofre um extenso grau de metabolização hepática (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado para metabólitos com baixa atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-beta-hidroxibudesonida e 16-alfa-hidroxiprednisolona, é menor que 1% da atividade da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A, uma subfamília do citocromo P450. A budesonida não sofre inativação metabólica local no nariz.

Eliminação

Os metabólitos são excretados como tal ou na forma conjugada, principalmente pela via renal. Não foi detectada budesonida íntegra na urina. A budesonida tem uma depuração sistêmica de 0,92 a 1,4 L/min e a meia-vida plasmática da budesonida não modificada após a administração inalatória ou intravenosa é de 2-4 horas.

Linearidade

A cinética da budesonida é proporcional às doses clinicamente relevantes.

Crianças

A disponibilidade sistêmica total em crianças de 3 a 6 anos é de aproximadamente 6% da dose administrada e o pico de concentração plasmática de 2,6 nmol / L é atingido de 10 a 30 minutos após a inalação.
A depuração sistêmica é aproximadamente 50% mais alta que em adultos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Histórico de hipersensibilidade à budesonida ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de doses excessivas ou o tratamento em longo prazo com glicocorticosteroides pode levar ao aparecimento de efeitos sistêmicos de corticosteroides. Esses efeitos são mais raros no uso de corticosteroides nasais se comparados com o uso de corticosteroides orais, e podem variar entre pacientes individualmente e entre diferentes preparações de corticosteroides. Os potenciais efeitos sistêmicos relacionados ao produto podem incluir sinais ou sintomas de Síndrome de Cushing (hipercortisolismo), supressão da função hipotálamo-hipófise-adrenal, retardo de crescimento em crianças e adolescentes, catarata, glaucoma e mais raramente, uma série de efeitos psicológicos e comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressão (particularmente em crianças).
Este produto pode reduzir a taxa de crescimento em crianças quando utilizados em combinação com outros esteroides.
Pacientes que estão fazendo uso de algum outro medicamento esteroidal para condições como asma, alergias ou erupções cutâneas devem ser cuidadosamente avaliados antes de utilizarem o produto a fim de evitar condições sistêmicas.
Pacientes que foram diagnosticados com glaucoma, catarata ou tem alguma infecção ocular devem ser cuidadosamente avaliados antes de utilizarem o produto, visto que, apesar de contraditórias, existem evidências a respeito do aumento de pressão intraocular relacionado ao uso de corticosteroides. O uso do produto deve ser interrompido caso haja alteração na visão.

Atenção: este medicamento contém açúcar (cada dose contém 0,45 mg de glicose), portanto, deve ser usado com cautela e a critério do médico em pacientes portadores de diabetes.

Pacientes com função hepática reduzida: A função hepática reduzida pode afetar a eliminação dos glicocorticosteroides. A farmacocinética da budesonida intravenosa, entretanto, é similar em pacientes cirróticos e em indivíduos sadios. A farmacocinética após a ingestão oral da budesonida foi alterada devido ao comprometimento da função hepática, como evidenciado pelo aumento da

disponibilidade sistêmica. Entretanto, esse fato é de importância clínica limitada para Busonid, pois, após a inalação nasal, a contribuição oral para a disponibilidade sistêmica é relativamente pequena.
Pacientes que tiveram tuberculose, catapora ou sarampo devem ser avaliados antes de utilizar o produto já que pacientes que fazem uso de corticosteroides são mais suscetíveis a infecções devido ao mecanismo de ação pelos quais certas respostas imunes são reduzidas.
Pacientes com sangramentos nasais severos ou frequentes ou úlceras nasais recentes, se que tenham passado por cirurgia nasal ou se tiver alguma lesão nasal que não foi curada devem ser avaliados antes de utilizar o medicamento devido à possível epistaxe decorrente do modo de administração do produto.
Pacientes com sinais ou sintomas de infecção, como febre persistente, devem ser analisados antes do uso do medicamento para avaliação do melhor método de tratamento.

Gravidez, Lactação e Fertilidade:
Não é conhecido se a budesonida atravessa a placenta, mas devido a seu peso molecular relativamente baixo, a transferência placental pode ser possível. Quando administrado nas doses terapêuticas, a exposição sistêmica após a administração nasal é baixa.
A budesonida é excretada no leite materno. Entretanto, devido à exposição sistêmica negligenciável, é esperado que a exposição de lactentes à budesonida nasal seja mínima.
Não existe evidência que a budesonida administrada de forma intranasal tenha efeito na fertilidade.
Fator de risco: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Efeito na habilidade de conduzir máquinas e veículos:
Não existe evidência que a budesonida tenha efeito na habilidade de conduzir máquinas e veículos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O uso concomitante de budesonida intranasal e inibidores de citocromo P450, especialmente da isoenzima CYP3A4 (i.e. produtos que contenham cobicistato, ketoconazol, ritonavir, arazanavir, clarithromicina, indinavir, atraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol) causa o aumento da concentração de budesonida no plasma, levando à um risco aumento de eventos adversos sistêmicos, como Síndrome de Cushing e supressão adrenal. Se usados em conjunto, recomenda-se acompanhamento cuidadoso dos pacientes para qualquer efeito sistêmico. A combinação deve ser evitada a menos que os benefícios superem os riscos. O uso concomitante de cetoconazol e budesonida por períodos curtos (1 a 2 semanas) não foi associado a nenhuma interação medicamentosa clinicamente significante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC). Proteger da luz.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

Características físicas e organolépticas:
Busonid 32 mcg apresenta-se na forma de uma suspensão homogênea e de cor branca.
Busonid 64 mcg apresenta-se na forma de uma suspensão homogênea e de cor branca.

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 dose deve ser individualizada e titulada para a menor dose necessária para a manutenção do controle dos sintomas.

Posologia
Rinites
Adultos e crianças a partir de 6 anos: utilizar até 256 mcg /dia (2 aplicações de 64 mcg em cada narina ou 4 aplicações de 32 mcg em cada narina). A dose diária de 256 mcg/dia pode ser administrada apenas uma vez ao dia ou dividida em duas administrações de 126 mcg/dia pela manhã e à noite.

Para prevenção de condições sazonais, se possível, o tratamento deve ser iniciado antes da exposição aos alérgenos.

Não há dados indicando que uma dose diária superior a 256 mcg aumentaria a eficácia.

Depois que o efeito clínico desejado é obtido, geralmente dentro de 1-2 semanas, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária para o controle dos sintomas. Estudos clínicos sugerem que uma dose de manutenção de 32 mcg em cada narina pela manhã pode ser suficiente em alguns pacientes.

Tratamento ou prevenção de pólipos nasais:

Adultos e crianças a partir de 6 anos: utilizar até 256 mcg/dia (2 aplicações de 64 mcg em cada narina ou 4 aplicações de 32 mcg em cada narina). A dose diária de 256 mcg/dia pode ser administrada apenas uma vez ao dia ou dividida em duas administrações de 126 mcg/dia pela manhã e à noite.

Quando o efeito clínico desejado for obtido, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária ao controle dos sintomas.

Modo de usar
Busonid é um tratamento preventivo, de uso diário, que se prolonga durante vários meses. Por esta razão é muito importante utilizá-lo de acordo com as seguintes instruções:

1. Antes do uso, lave as narinas e assoe suavemente o nariz.

Figura 1



2. Agitar suavemente 3 vezes e remover a tampa.

Figura 2



3. Segure o frasco na posição vertical, mantendo o polegar na sua base e colocando os dedos médio e indicador em torno do bico aplicador, pressione para baixo. Se estiver usando pela primeira vez, pressione a válvula até que ocorra a liberação uniforme do medicamento.

Figura 3



4. Incline levemente a cabeça para baixo.

Figura 4



5. Introduza a ponta do aplicador na narina esquerda, utilizando a mão direita. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo. Introduza a ponta do aplicador na narina direita, utilizando a mão esquerda. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo.

Figura 5



6. Limpe o aplicador e recoloque a tampa.

Figura 6



Atenção:
A válvula do produto não permite que todo o conteúdo seja retirado do frasco. Para que seja possível retirar o número de doses informadas (60 doses ou 120 doses), é colocado um volume extra de produto. Desta forma, é normal que ainda haja uma quantidade remanescente de produto no frasco quando o mesmo não sair mais através da válvula.

A válvula do medicamento não é removível. O medicamento já vem pronto para o uso. Portanto, não deve ser perfurado e nem introduzido objetos pontiagudos no aplicador, pois isto irá danificá-lo e irá alterar a dose do medicamento liberada, além de permitir uma possível contaminação.
Os frascos de Busonid (budesonida) contêm doses suficientes para garantir as doses necessárias ao preenchimento da válvula, nos períodos de não uso. Desta maneira, não ocorrerá perda das doses então declaradas (60 ou 120 doses) ao se fazer o procedimento de preenchimento.
Não utilizar o medicamento mais vezes que o prescrito.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico, trata-se de um medicamento de uso prolongado e ação preventiva

9. REAÇÕES ADVERSAS
Comum (≥1/100 e <1/10):
Alterações Respiratória, Torácica e no Mediastino: secreção hemorrágica e epistaxe, irritação nasal, rinite, sinusite, dor de cabeça e tosse.

Incomum (≥1/1000 e <1/100):
Alterações no Sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade imediata e tardia incluindo urticária, exantema, dermatite, angioedema e prurido.

Muito rara (<1/10000):
Alterações respiratória, torácica e no mediastino: ulcerações da membrana da mucosa e perfuração de septo nasal;
Alterações no Sistema Imunológico: reação anafilática.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.
10. SUPERDOSE

Não é esperado que a superdosagem aguda com Busonid, seja um problema clínico, mesmo em doses excessivas.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0590
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

achē
mais vida para você



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/11/2014	1001216/14-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A – Inclusão Inicial	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 32 mcg/dose ou 64 mcg/dose
14/11/2018	1086584/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** APRESENTAÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** APRESENTAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 32 mcg/dose ou 64 mcg/dose
25/04/2019	0375629/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2018	0967214/18-1	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	21/01/2019	**VP** VIA DE ADMINISTRAÇÃO 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS **VPS** VIA DE ADMINISTRAÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 32 mcg/dose ou 64 mcg/dose

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/12/2019	3499545/19-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2012 05/08/2016	0373883/12-3 2156613/16-5	10201 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração moderada de excipiente 1331 - MEDICAMENTO NOVO - Atualização de Especificações e Métodos Analíticos	18/11/2019	**VP** COMPOSIÇÃO **VPS** COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 32 mcg/dose ou 64 mcg/dose
08/04/2021	1348696/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Suspensão aquosa nasal 32 mcg/dose ou 64 mcg/dose
22/06/2022	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	27/05/2022	4217210/22-1	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 32 mcg/dose ou 64 mcg/dose

BUSONID
(budesonida)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Suspensão aquosa
50 mcg e 100 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BUSONID
budesonida

APRESENTAÇÕES
Suspensão aquosa 50 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) ou 6 mL (120 doses).
Suspensão aquosa 100 mcg/dose: frasco-spray com válvula dosadora contendo 3 mL (60 doses) ou 6 mL (120 doses).

USO NASAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL de Busonid 50 mcg/dose contém:
budesonida . . . . . .1,0 mg
Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, glicose, polissorbato 20, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, água purificada e ácido clorídrico.

Cada mL de Busonid 100 mcg/dose contém:
budesonida . . . . . .2,0 mg
Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, glicose, polissorbato 20, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, água purificada e ácido clorídrico.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Busonid é destinado à profilaxia e tratamento de rinite alérgica sazonal e perene, rinites não alérgicas e no tratamento de pólipos nasais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Day et al. (2000) desenharam um estudo duplo cego randomizado de grupos paralelos, a budesonida spray aquosa nasal foi testada nas doses de 64 a 256 mcg versus placebo, em 217 pacientes com história de sensibilidade a pólen há pelo menos 1 ano e com provocação nasal como teste de controle, observou-se que entre 7 a 12 horas os usuários da budesonida apresentaram redução na obstrução nasal e nos sintomas quando comparados ao grupo placebo, sendo que o início de ação (por volta de 3 horas) foi menor no grupo que fez uso das maiores doses de budesonida quando comparado ao placebo. O grupo que fez uso da dose de 64 mcg apresentou resultados semelhantes, porém com início de ação por volta de 3 a 5 horas. A eficácia do tratamento foi maior para budesonida em comparação ao placebo a partir de 5 horas. Todos os tratamentos foram bem tolerados e nenhum evento adverso específico foi relatado.

Com base no uso da budesonida tópica nasal para alívio dos sintomas da rinite alérgica, Gurevich et al. (2005) realizaram estudo cruzado, duplo-cego, placebo controlado com objetivo primário de avaliar a melhora do sono, diminuição da sonolência e da fadiga em pacientes tratados com budesonida intranasal spray. Os pesquisadores selecionaram 26 pacientes (n=26) que foram tratados com 128 mcg/dia de budesonida ou com placebo, e que foram avaliados segundo a Escala de Sonolência de Epworth, diário pessoal, e questionários com foco nos sintomas nasais, qualidade do sono, sonolência e fadiga diurna, durante o período de 8 semanas. Os resultados do estudo mostraram que os pacientes tratados com budesonida intranasal spray apresentaram melhora dos parâmetros analisados e que esta melhora foi estatisticamente significante para a congestão nasal ($p = 0.04$), sonolência diurna ($p = 0.01$) e redução na fadiga diurna ($p= 0.08$) quando comparada ao controle. As medidas do sono também mostraram melhora estatisticamente significativa dos parâmetros analisados (p=0,04). Budesonida intranasal spray foi efetiva na redução da congestão nasal, sonolência e fadiga diurna, além de melhorar a qualidade do sono do paciente com rinite alérgica perene.

Em uma revisão de estudos no MEDLINE (abril de 1966 - 2003), Stanaland (2004) analisou os resultados de estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados, considerando a eficácia, perfil de segurança, efeitos sobre a qualidade de vida, preferência do paciente e custo-efetividade da budesonida aquosa intranasal spray, aplicada uma vez ao dia, no tratamento da Rinite Alérgica. Com base nos resultados dos estudos analisados, a budesonida intranasal administrada uma vez ao dia foi considerada um tratamento eficaz para rinite alérgica sazonal e perene, mesmo em doses baixas como 64 mcg (32 mcg em cada narina). A budesonida intranasal foi bem tolerada nos estudos analisados,

com um perfil de eventos adversos similar ao placebo, e não causou, clinicamente, supressão significativa da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em doses 4 vezes superiores à dose inicial recomendada.

Em conclusão, a budesonida intranasal uma vez por dia, é altamente eficaz e bem tolerada para a rinite alérgica sazonal e perene em adultos e crianças, com uma gama de eventos adversos similares a do placebo.

Day, H. et al., Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studies in a controlled exposure model. J Allergy Clin Immunol . 105:489-94,2000

Gurevich F. et al. The Effect of Intranasal Steroid Budesonide on the Congestion-Related Sleep Disturbance and Daytime Somnolence in Patients with Perennial Allergic Rhinitis . Allergy and Asthma Proc. 26:268 –274, 2005.

Stanaland, B. E. et al. Once-Daily Budesonide Aqueous Nasal Spray for Allergic Rhinitis: A Review. Clin Ther. vol. 26 (4):473-492,2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

Busonid contém em sua fórmula um único princípio ativo, a budesonida, glicocorticoide não halogenado de síntese, cuja principal propriedade consiste na elevada relação entre sua potente atividade anti-inflamatória local e atividade sistêmica muito baixa. Seu início de ação ocorre em cerca de 10 a 24 horas após a administração, com pico de ação de 1 dia a 2 semanas.

Os corticosteroides têm vários mecanismos de ação, incluindo atividade anti-inflamatória, propriedades imunossupressoras e ações antiproliferativas. Os efeitos anti-inflamatórios resultam da redução da formação, liberação e atividade dos mediadores inflamatórios (ex.: cininas, histamina, liposomas, prostaglandinas e leucotrienos). Assim, ocorre a redução das manifestações iniciais do processo inflamatório.

Os corticoides inibem a marginação e subsequente migração celular para o sítio inflamatório e também revertem a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular local, levando à redução do acesso celular ao sítio. Essa ação vasoconstritora reduz o extravasamento vascular, o edema e o desconforto local.

Propriedades Farmacodinâmicas

A budesonida é um glicocorticosteroide com grande efeito anti-inflamatório local.

O mecanismo de ação exato dos glicocorticosteroides no tratamento da rinite não está totalmente elucidado. Ações anti-inflamatórias, como a inibição da liberação do mediador inflamatório e das respostas imunes mediadas pela citocina são provavelmente importantes. A potência intrínseca da budesonida, medida como a afinidade pelo receptor de glicocorticoide, é aproximadamente 15 vezes maior que da prednisolona.

Um estudo clínico em rinite sazonal comparando budesonida intranasal e oral com placebo mostrou que o efeito terapêutico da budesonida pode ser totalmente explicado pela ação local.

A budesonida, administrada profilaticamente, demonstrou ter efeito protetor contra a eosinofilia e a hiper-responsividade induzidas por provocação nasal.

Nas doses recomendadas, não causa qualquer alteração clínica importante, nem nos níveis de cortisol plasmático basal, nem na resposta a estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em pacientes com rinite. Entretanto, supressão dose-relacionada do cortisol plasmático e urinário tem sido observada em voluntários sadios após um curto período de administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser administrado a pacientes sensíveis à budesonida, outros corticoides e também a outros componentes de sua fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Busonid deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente; infecções fúngicas virais e bacterianas graves ou sem tratamento e herpes ocular simples.

Deve-se ter cautela em portadores de glaucoma, catarata, cirrose hepática, osteoporose e úlcera péptica.

A passagem de um tratamento oral com corticosteroides para um tratamento com Busonid inalatório deve ser lenta e gradual, devido principalmente à lenta normalização da função adrenal, previamente alterada pela corticoterapia oral. Essa transferência pode desmascarar condições alérgicas ocultadas pela terapia sistêmica. Evitar esta transferência em situações de "stress" como cirurgia, infecção e trauma.

Pode ser utilizado em pacientes com úlceras de septo recentes, epistaxes recorrentes, trauma nasal e cirurgias nasais recentes, desde que o quadro esteja controlado e sob controle médico rigoroso.

A velocidade do crescimento em crianças que usaram budesonida inalatória foi diferente das que tomaram placebo durante o primeiro ano de tratamento. Após 4 anos de tratamento, no entanto, a velocidade de crescimento entre pacientes tratados com budesonida e placebo foi similar.

Deve-se tomar cuidado em caso de altas doses de corticosteroides inalatórios, como o Busonid, pois podem interferir no controle da diabete, podendo causar hiperglicemia.

Pacientes que recebem tratamento em longo prazo devem tomar cuidado, pois os corticosteroides diminuem a absorção intestinal do cálcio e fosfato, além de aumentarem a excreção urinária do cálcio, podendo causar osteoporose.

Em casos de irritação, infecções fúngicas ou bacterianas locais pode-se descontinuar o tratamento com Busonid, enquanto o tratamento específico é instalado.

Crianças possuem tendência de absorver proporcionalmente maiores quantidades da medicação e estão mais suscetíveis à toxicidade sistêmica.

A terapia com corticosteroides pode aumentar o risco de desenvolvimento de infecção grave ou fatal em indivíduos expostos a patologias virais como varicela ou sarampo. Evitar o contato do produto com os olhos.

Gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Os estudos em animais demonstraram que os corticosteroides podem produzir vários tipos de malformações fetais, mas que não foram confirmadas em estudos controlados com mulheres grávidas. GLUCK et cols (2005), publicaram uma revisão sobre os efeitos da exposição à budesonida inalatória ou intranasal em gestantes. Concluiu-se que a exposição materna à budesonida inalatória durante a gestação não está associada a um aumento no risco de malformações congênitas ou outros efeitos nocivos ao feto, em estudos com mais de 6600 recém-nascidos. Os dados disponíveis com o uso de budesonida nasal são limitados, porém as evidências indicam uma menor exposição sistêmica após a administração intranasal demonstrando um perfil de segurança ao menos similar à budesonida administrada por via inalatória.

Baseados nestes dados, a budesonida inalatória, esta poderá ser recomendada, caso um corticoide intranasal precise ser iniciado durante a gestação.

Os potenciais riscos e benefícios devem ser analisados antes de ser prescrito o tratamento às mulheres durante o período de aleitamento. A budesonida é excretada no leite materno. Assim, deve-se ter atenção quando o uso de budesonida spray nasal for prescrito durante o aleitamento.

GLUCK, P.A.; GLUCK, J.C. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. Cur Med Res Opin, v. 21, n. 7, p. 1075-1084, 2005.

Atenção: este medicamento contém açúcar (glicose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.
Cada dose (0,05 ml) de Busonid contém 0,45 mg de glicose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Seguem as principais interações de Busonid:
Interação Medicamento-Medicamento
Gravidade: Maior
Efeito da interação: diminuição do limiar convulsivo.
Medicamento: bupropiona.

Gravidade: Moderada
Efeito da interação: aumenta a concentração plasmática da budesonida.
Medicamento: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.
Efeito da interação: aumenta o efeito mieloproliferativo do sargramostim.
Medicamento: sargramostim.

Gravidade: Menor
Efeito da interação: aumenta o risco de desenvolver a síndrome de Cushing.
Medicamento: amiodarona.

Interação medicamento-alimento: o uso concomitante de Busonid spray nasal e suco de grapefruit (toranja) pode aumentar os níveis séricos deste medicamento.

Não há dados que indiquem interação com álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC). Proteger da luz.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

Características físicas e organolépticas:
Busonid 50 mcg apresenta-se na forma de uma suspensão homogênea e de cor branca.
Busonid 100 mcg apresenta-se na forma de uma suspensão homogênea e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de usar
Busonid é um tratamento preventivo, de uso diário, que se prolonga durante vários meses. Por esta razão é muito importante utilizá-lo de acordo com as seguintes instruções:

1. Antes do uso, lave as narinas e assoe suavemente o nariz.

Figura 1



2. Agitar suavemente 3 vezes e remover a tampa.

Figura 2



3. Segure o frasco na posição vertical, mantendo o polegar na sua base e colocando os dedos médio e indicador em torno do bico aplicador, pressione para baixo. Se estiver usando pela primeira vez, pressione a válvula até que ocorra a liberação uniforme do medicamento.

Figura 3



4. Incline levemente a cabeça para baixo.

Figura 4



5. Introduza a ponta do aplicador na narina esquerda, utilizando a mão direita. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo. Introduza a ponta do aplicador na narina direita, utilizando a mão esquerda. Pressione a válvula o número de vezes prescrito pelo médico e respire fundo.

Figura 5



6. Limpe o aplicador e recoloque a tampa.

Figura 6



Atenção:
A válvula do produto não permite que todo o conteúdo seja retirado do frasco. Para que seja possível retirar o número de doses informadas (60 doses ou 120 doses), é colocado um volume extra de produto. Desta forma, é normal que ainda haja uma quantidade remanescente de produto no frasco quando o mesmo não sair mais através da válvula.

A válvula do medicamento não é removível. O medicamento já vem pronto para o uso. Portanto, não deve ser perfurado e nem introduzido objetos pontiagudos no aplicador, pois isto irá danificá-lo e irá alterar a dose do medicamento liberada, além de permitir uma possível contaminação.

Os frascos de Busonid (budesonida) contêm doses suficientes para garantir as doses necessárias ao preenchimento da válvula, nos períodos de não uso. Desta maneira, não ocorrerá perda das doses então declaradas (60 ou 120 doses) ao se fazer o procedimento de preenchimento.

Não utilizar o medicamento mais vezes que o prescrito.

Antes de iniciar o uso de Busonid é importante que você leia o item "Modo de Usar". Siga as instruções corretamente. Crianças somente devem usar Busonid com a supervisão de um adulto.

Posologia
Tratamento de rinites
Adultos e crianças a partir de 6 anos:
Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose: 2 aplicações em cada narina, 2 vezes ao dia ou 4 aplicações em cada narina pela manhã (400 mcg/dia). A dose máxima estabelecida é de 4 jatos por narina ao dia (400 mcg/dia);

Crianças a partir de 12 anos e adultos:
Suspensão aquosa nasal 100 mcg/dose: 1 aplicação em cada narina, 2 vezes ao dia ou 2 aplicações em cada narina, 1 vez ao dia. (400 mcg/dia).

Tratamento ou prevenção de pólipos nasais: a dose recomendada é a partir de 200 a 400 mcg, 2 vezes ao dia.

Quando o efeito clínico desejado for obtido, geralmente dentro de 3 a 7 dias, a dose de manutenção deve ser reduzida à menor dose necessária ao controle dos sintomas.

NOTA: O tratamento da rinite sazonal, sempre que possível, deve ser iniciado antes da exposição aos alérgenos. Algumas vezes, pode ser necessário tratamento concomitante para controlar os sintomas oculares causados pela alergia.

Não estão estabelecidas a eficácia e segurança da budesonida intranasal em crianças menores de 6 anos.

As crianças devem utilizar Busonid (budesonida) sob supervisão de um adulto, a fim de assegurar sua correta administração e que a dose seja correspondente à dose prescrita pelo médico

Agite antes de usar.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Efeitos Cardiovasculares
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): palpitações, síncope e taquicardia.

Efeitos Dermatológicos
Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dermatite de contato, dermatite, irritação e urticária.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): hipocalemia, ganho de peso.
Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): Síndrome de Cushing hipoglicemia, alteração na taxa de lipídios e hiperglicemia.

Efeitos Gastrintestinais
Reação muito comum (> 1/10): náusea.
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor abdominal, candidíase oral, indigestão, gastroenterite viral, vômito e xerostomia.
Reação muito rara (< 1/10.000): candidíase do esôfago.

Efeitos Hematológicos
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): equimose, leucocitose.

Efeitos Imunológicos
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): doença infecciosa, doença viral.
Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): reação imune de hipersensibilidade.

Efeitos Musculoesqueléticos
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): artralgia e mialgia.

Efeitos Neurológicos
Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça.
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): astenia, sonolência, insônia, enxaqueca.

Efeitos Oftálmicos
Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): catarata, glaucoma e aumento de pressão ocular.

Efeitos Otológicos
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): otite média.

Efeitos Psiquiátricos
Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): ansiedade, depressão, irritabilidade, problemas de comportamento e psicoses.

Efeitos Respiratórios
Reação muito comum (> 1/10): disfonia, infecção do trato respiratório, sinusite.
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): rinite alérgica, alteração da voz, tosse, dificuldade na fala, epistaxe, congestão nasal, irritação nasal, nasofaringite, faringite, rinite.
Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): broncoespasmo, irritação da garganta.

Outros
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): febre, dor e boca seca.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: Acesso de espirros imediatamente após o uso do spray, rouquidão, aumento da tosse, alteração do paladar.

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

10. SUPERDOSE
Sua baixa atividade sistêmica faz com que o risco de intoxicação com a suspensão aquosa nasal seja muito improvável, principalmente a intoxicação aguda e não sendo dose-dependente.
De qualquer forma, a interrupção do tratamento seria suficiente para fazer desaparecer os sintomas de intoxicação.
Se em alguma circunstância especial aparecerem sintomas de hipercortisolismo ou de insuficiência adrenal, deve-se descontinuar gradualmente o uso de Busonid (como na corticoterapia sistêmica) e corrigir o desequilíbrio eletrolítico com diuréticos que não afetem o potássio, tais como a espironolactona e o triantereno.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0590
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2014	0512035/14-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A – Inclusão Inicial	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose ou 100 mcg/dose
08/08/2014	0648332/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose ou 100 mcg/dose
14/11/2018	1086584/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** APRESENTAÇÕES 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** APRESENTAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose ou 100 mcg/dose
25/04/2019	0375629/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2018	0967214/18-1	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	21/01/2019	**VP** III – DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose ou 100 mcg/dose

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
08/04/2021	1348696/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose ou 100 mcg/dose
22/06/2022	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	27/05/2022	4217210/22-1	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Suspensão aquosa nasal 50 mcg/dose ou 100 mcg/dose

BUSONID
(budesonida)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsula dura com pó para inalação
200 mcg e 400 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BUSONID
budesonida

APRESENTAÇÕES
Busonid Caps 200 mcg: embalagem contendo 60 cápsulas com inalador.
Busonid Caps 200 mcg: embalagem contendo 15 ou 60 cápsulas (Refil).
Busonid Caps 400 mcg: embalagem contendo 60 cápsulas com inalador.
Busonid Caps 400 mcg: embalagem contendo 15 ou 60 cápsulas de (Refil)

USO INALATÓRIO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula com pó para inalação de 200 mcg contém:
budesonida ..... 200 mcg
Excipiente: lactose monoidratada.

Cada cápsula com pó para inalação de 400 mcg contém:
budesonida ..... 400 mcg
Excipiente: lactose monoidratada.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Para tratamento profilático de moléstias do aparelho respiratório que tenham atividade inflamatória como base fisiopatológica, tais como a asma brônquica, produzindo alívio dos sintomas e prevenção da deterioração da função pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A budesonida 200 µg, em comparação com o placebo, resultou em melhora significativa da resposta das vias aéreas respiratórias dos pacientes à bronco provocação com metilcolina no final do tratamento ($p< 0.001$). Entre os pacientes tratados com budesonida 200µg, a taxa de hospitalização foi de 43% menor ($p=0.04$) do que entre aqueles que usaram placebo. Também houve uma redução significativamente maior no uso de broncodilatador para alívio dos sintomas ($p<0.001$).

Outros estudos demonstraram que os grupos tratados com budesonida, comparados com aqueles que receberam placebo, tiveram melhoras estatisticamente significativas na média dos níveis do pico do fluxo expiratório matinal e noturno ($p<0.01$) e na média dos valores do volume expiratório forçado ($p<0.016$).

Em um estudo, pacientes adultos com asma persistente leve que nunca fizeram uso de corticosteroide receberam budesonida inalatório 100µg duas vezes ao dia ou placebo por 12 meses. Pode-se observar que o início da terapia com budesonida reduziu significativamente o risco de ter uma primeira exacerbação grave da asma em 60% dos pacientes. O número de dias com asma mal controlada foi reduzido em 48%, comparado com placebo. Os pacientes demonstraram também melhora significativa na média diária e noturna dos níveis do pico do fluxo expiratório com budesonida 400 ou 800µg/dia, comparado com placebo (ambos $p<0.01$). Outro estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa nos níveis do pico de fluxo expiratório em pacientes que começaram a terapia com budesonida nos estágios iniciais da doença, comparado com aqueles que tinham sido diagnosticados com asma por um longo período de tempo ($p<0.05$).

Muitos estudos sugerem que, para a manutenção do controle dos sintomas da asma em lactantes e crianças com asma leve, a administração de budesonida uma vez ao dia é mais efetiva do que a administração duas vezes ao dia.

Conclui-se que os estudos realizados em adultos e crianças têm demonstrado que a formulação de budesonida é altamente eficaz no tratamento de rinite sazonal e perene, com uma gama de eventos adversos similares a do placebo.

A budesonida inalatória mostrou ser poupadora de corticosteroide oral em pacientes com asma grave, reduzindo assim a dose de corticosteroide total e o risco de efeitos colaterais sistêmicos. Em outro estudo com mulheres grávidas com asma, o grupo que usou budesonida inalatória ou beclometasona demonstrou ter reduzido a incidência das exacerbações de asma aguda (4% dos pacientes), comparado a mulheres que não foram tratadas com corticosteroides inalatório (18% dos pacientes) p<0.0001.

Eigen H: Efficacy of Budesonide in Inhaled Corticosteroid-Naive Patients and Patients with mild Persistent Asthma. Clin Therapeutics, 2002; 24 nº 7: 1035-47.

O´Connell EJ: Efficacy of Budesonide in Moderate to Severe Asthma. Clin Therapeutics, 2002; 24 nº6: 887-905.

Szefler S, Pedersen S: Role of Budesonide as mantenance Therapy for children with Asthma. Pediatr Pulmonol. 2003; 36:13-21.

Gluck PA, Gluck JC: A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. Cur Med Res and opin. 2005; 21 (7): 1075-1084.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A budesonida é um glicocorticoide de síntese, não halogenado, dotado de potente atividade anti-inflamatória tópica (local) e atividade sistêmica muito pequena (quando comparada com outros glicocorticoides). Isto garante melhor eficácia com menor risco de efeitos adversos típicos resultantes do uso de corticoides.

Seu início de ação ocorre cerca de 20 horas após a administração, com pico de ação de 1 a 2 semanas e duração de ação de 12 a 24 horas, sendo que sua meia-vida de excreção é de 2 a 3 horas.

Os corticosteroides têm vários mecanismos de ação, incluindo atividade anti-inflamatória, propriedades imunossupressoras e ações anti proliferativas. Os efeitos anti-inflamatórios resultam da redução da formação, liberação e atividade dos mediadores inflamatórios (ex.: cininas, histamina, liposomas, prostaglandinas e leucotrienos). Assim há redução das manifestações iniciais do processo inflamatório. Os corticoides inibem a marginação e subsequente migração celular para o sítio inflamatório e também revertem a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular local, levando à redução do acesso celular ao sítio. Essa ação vasoconstritora reduz o extravasamento vascular, o edema e o desconforto local.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes sensíveis a budesonida ou a outros corticoides e também a outros componentes de sua fórmula. Também está contraindicado no estado de mal asmático ou durante os episódios agudos de asma.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Busonid Caps deve ser administrado com precaução em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente, infecções fúngicas, bacterianas ou virais graves com ou sem tratamento, catarata, glaucoma, cirrose hepática, osteoporose e úlcera péptica. Nestes casos o controle médico deve ser rigoroso.

A passagem de um tratamento sistêmico com corticosteroides para um tratamento com BUSONID CAPS deve efetivar-se com especial precaução em relação à redução progressiva da dose do corticoide oral, devido à lenta normalização da função hipotalâmica-hipofisária, previamente alterada pela corticoterapia sistêmica. Da mesma forma, esta transferência pode desmascarar condições alérgicas ocultas previamente.

Deve-se ter cautela durante situações de stress como cirurgias, infecções e traumas.
Deve-se ter atenção especial com contactantes de infecções virais como varicela e sarampo.

Cabe ao médico decidir a idade mínima para iniciar o tratamento com BUSONID CAPS já que as apresentações em pó seco são iniciadas a partir dos 6 anos de idade (devido ao eventual baixo fluxo inalatório obtido pelo paciente). Deve-se ter atenção especial com as crianças, pois elas podem absorver quantidades maiores do medicamento e são mais suscetíveis à toxicidade sistêmica.

A velocidade do crescimento em crianças que usaram budesonida inalatória foi diferente das que tomaram placebo durante o primeiro ano de tratamento. Após 4 anos de tratamento, no entanto, a velocidade de crescimento entre pacientes tratados com budesonida e placebo foi similar.

Você deve tomar cuidado em caso de altas doses de corticosteroides inalatórios, como o BUSONID CAPS, pois podem interferir no controle da diabete, podendo causar hiperglicemia (aumento de açúcar no sangue).

Pacientes que recebem tratamento por longo prazo devem tomar cuidado, pois os corticosteroides diminuem a absorção intestinal do cálcio e fosfato, além de aumentarem a excreção urinária do cálcio, podendo causar osteoporose (doença que causa redução da massa óssea).

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os estudos em animais têm demonstrado que os corticosteroides podem produzir vários tipos de malformações fetais, mas não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas. Baseado em dados obtidos em humanos com a budesonida inalatória, esta poderá ser recomendada como corticoide inalatório para o tratamento da asma durante a gestação. Estudos retrospectivos, epidemiológicos, randomizados, placebos-controlados e multicêntricos realizados com mais de 6600 lactentes, dos quais as mães foram expostas a budesonida inalatória oral durante a gravidez, não encontraram nenhum efeito estatisticamente significativo nos resultados fetais. As mulheres que reportaram ter usado budesonida inalatória oral durante o início da gravidez ou durante toda a gravidez deram à luz a bebês de idade gestacional, peso e comprimento normais, sem aumento da taxa de natimortos, malformações congênitas ou nascimentos múltiplos. Os resultados de um grande estudo populacional prospectivo de coorte com 2968 gestantes, conduzido na Suécia, não indicou aumento no risco de malformações congênitas com o uso de budesonida inalatória.

A budesonida, tal como os outros corticosteroides é excretada no leite materno. Dados disponíveis com o uso de budesonida inalatória indicam que da dose total administrada, apenas 0,3 a 1% estão presentes no leite materno. O médico deve avaliar o benefício da manutenção da amamentação frente ao potencial risco da exposição da criança ao corticosteroide.

Gluck PA, Gluck JC: A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. Cur Med Res and opin. 2005; 21 (7): 1075-1084.

Norjavaara E: Normal pregnancy outcomes Iná a populationa-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol, 2003;111, nº 4: 736-742

Atenção: este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Uso em idoso: apesar de não haver estudos adequados com corticoides na população geriátrica, não são esperadas que as alterações comuns desta faixa etária limitem o benefício máximo deste tipo de medicamento, desde que sejam respeitadas as suas precauções. Não se faz necessário reajuste de dose para esta população.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Seguem as principais interações de Busonid Caps:
Interação Medicamento-Medicamento
Gravidade: Maior
Efeito da interação: diminuição do limiar convulsivo.
Medicamento: bupropiona.

Gravidade: Moderada
Efeito da interação: aumenta a concentração plasmática da budesonida.
Medicamento: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.
Efeito da interação: aumenta o efeito mieloproliferativo do sargramostim.
Medicamento: sargramostim.

Gravidade: Menor
Efeito da interação: aumenta o risco de desenvolver a síndrome de Cushing.
Medicamento: amiodarona.

Não há dados que indiquem interação com alimento ou com álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC). Proteger da umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

Características do medicamento
Busonid Caps 200 mcg apresenta-se como cápsulas gelatinosas duras, com tampa e corpo transparente, preenchida parcialmente com pó branco.

Busonid Caps 400 mcg apresenta-se como cápsulas gelatinosas duras, com tampa e corpo transparente, preenchida parcialmente com pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
É importante entender que a cápsula de gelatina pode fragmentar-se e que pequenos pedaços de gelatina podem atingir a boca ou a garganta após a inalação, sem consequências. As cápsulas só devem ser retiradas do blíster e manuseadas, imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos. Um adulto deve sempre supervisionar o uso pelas crianças.

Atenção: não engula as cápsulas, use exclusivamente para inalação.

Modo de usar

1. Retire a tampa do inalador (vide Figura 1).
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal (vide Figura 2).
3. Remova a cápsula do blíster e coloque-a no compartimento interno, na base do inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do blíster imediatamente antes do uso do inalador (vide Figura 3).
4. Feche o inalador (vide Figura 4).
5. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Solte o botão (vide Figura 5).
6. Solte o ar dos pulmões o máximo possível (vide Figura 6).
7. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno dispersando o medicamento (vide Figura 7).
Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.
8. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8 (vide Figura 8).
9. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa (vide Figura 9).

Importante: Lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento
Obs.: A cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: Para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Figura 1

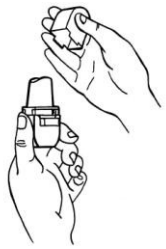


Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5

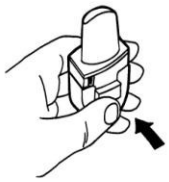


Figura 6



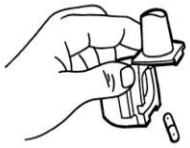
Figura 7



Figura 8



Figura 9



Na deflagração da cápsula, a quantidade de budesonida liberada é equivalente à quantidade da medicação contida na cápsula.

Quando o efeito desejado for obtido, a dose de manutenção pode ser reduzida para a menor dose necessária ao controle terapêutico.

Crianças abaixo de 6 anos: cabe ao médico decidir a idade mínima para iniciar o tratamento com Busonid Caps já que as apresentações em pó seco são iniciadas a partir dos 6 anos de idade (devido ao eventual baixo fluxo inalatório obtido pelo paciente). A dose recomendada é de aproximadamente 100 a 400 mcg, 2 vezes ao dia, podendo ser aumentada até no máximo 500 mcg, 2 vezes ao dia (1000 mcg diários). Para pacientes previamente tratados com corticoterapia oral: 1000 mcg/dia. A budesonida inalada está recomendada para o tratamento da asma brônquica a partir de 1 ano de idade.

Crianças a partir de 6 anos: em terapia prévia só com broncodilatador (se necessário): 200 mcg, 2 vezes ao dia (400 mcg/dia). Em terapia prévia com corticoide inalatório ou corticoide oral: 400 mcg, 2 vezes ao dia (800 mcg/dia). Em pacientes asmáticos leves a moderados, que estão bem controlados com corticoide inalatório: 200 ou 400 mcg, em dose única diária (de manhã ou à noite).

Crianças a partir de 12 anos e adultos: Em terapia prévia só com broncodilatador, se necessário, ou corticoide inalatório: 200 a 400 mcg, 2 vezes ao dia (400 a 800 mcg/dia).

Em terapia prévia com corticoide oral: 400 a 800 mcg, 2 vezes ao dia (800 a 1600 mcg/dia). Para asmáticos, leves a moderados, que estão bem controlados com corticoide inalatório: 200 ou 400 mcg, em dose única diária.

A dose máxima recomendada é de 800 mcg duas vezes ao dia (1600 mcg diários).

Busonid Caps deve ser utilizado sob a supervisão de um adulto, pois a eficácia do tratamento depende da habilidade da criança em utilizar o inalador corretamente.

Não é necessário o ajuste de dose em idosos ou em nefropatas e hepatopatas.

Este medicamento não deve ser aberto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos Cardiovasculares

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): palpitações, síncope e taquicardia.

Efeitos Dermatológicos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dermatite de contato, dermatite, irritação e urticária.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): hipocalemia, ganho de peso.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): Síndrome de Cushing (acne, suscetível a hematomas, rosto de lua, edema de tornozelo, hirsutismo), hipoglicemia, alteração na taxa de lipídios e hiperglicemia.

Efeitos Gastrintestinais

Reação muito comum (> 1/10): náusea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dor abdominal, candidíase oral, indigestão, gastroenterite viral, vômito e xerostomia.

Reação muito rara (< 1/10.000): candidíase do esôfago.

Efeitos Hematológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): equimose, leucocitose.

Efeitos Imunológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): doença infecciosa, doença viral.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): reação imune de hipersensibilidade.

Efeitos Musculoesqueléticos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): artralgia e mialgia.

Efeitos Neurológicos

Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): astenia, sonolência, insônia, enxaqueca.

Efeitos Oftálmicos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): catarata, glaucoma e aumento de pressão ocular.

Efeitos Otológicos

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): otite média.

Efeitos Psiquiátricos

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): ansiedade, depressão, irritabilidade, problemas de comportamento e psicoses.

Efeitos Respiratórios

Reação muito comum (> 1/10): disfonia, infecção do trato respiratório, sinusite.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): rinite alérgica, alteração da voz, tosse, dificuldade na fala, epistaxe, congestão nasal, irritação nasal, nasofaringite, faringite, rinite.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): broncoespasmo, irritação da garganta.

Outros

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): febre, dor e boca seca.

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

10. SUPERDOSE

A sua baixa atividade sistêmica faz com que o risco de intoxicação com Busonid Caps seja muito improvável. De qualquer forma, a interrupção do tratamento seria suficiente para fazer desaparecer os sintomas de intoxicação. Se, em alguma circunstância especial, aparecerem sintomas de hipercortisolismo ou de insuficiência adrenal, deve-se descontinuar gradualmente o uso de Busonid Caps e corrigir o desequilíbrio eletrolítico com diuréticos que não afetem o potássio, tais como: espironolactona e triantereno.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0590
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/07/2014	0529031/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A – Inclusão Inicial	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 200 mcg ou 400 mcg
25/04/2019	0375629/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2018	0967214/18-1	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	21/01/2019	**VP** III – DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 200 mcg ou 400 mcg
16/06/2020	1909363/20-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VPS** Inclusão da bula do profissional de saúde, sem impacto em conteúdo	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 200 mcg ou 400 mcg
08/04/2021	1348696/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 200 mcg ou 400 mcg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BUSONID

Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.693827/2018-31	**Categoria Regulatória**	Novo	**Data do registro**	21/01/2019
Nome Comercial	BUSONID	**Registro**	105730590	**Vencimento do registro**	09/2025
Princípio Ativo	BUDESONIDA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.			**ATC**	GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,05 MG/DOSE AER BUCAL CT FR AL X 5 ML (100 DOSES) ATIVA	1057305900012	AEROSSOL ORAL	21/01/2019	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - FRASCO DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** 3 M PHARMACEUTICALS **Endereço:** - ARGENTINA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,200 MG/DOSE AER BUCAL CT FR AL X 5 ML (100 DOSES) ATIVA	1057305900020	AEROSSOL ORAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID AEROSSOL ORAL
Embalagem	• Primária - FRASCO DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** 3 M PHARMACEUTICALS **Endereço:** - ARGENTINA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 C/INAL ATIVA	1057305900039	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1057305900047	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ATIVA	1057305900055	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1057305900063	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 C/INAL ATIVA	1057305900071	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 ATIVA	1057305900081	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 ATIVA	1057305900098	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ATIVA	1057305900101	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** CIPLA LTD. **Endereço:** L.B.S. MARG - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A **Endereço:** Av. Miralcampo - ESPANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	100 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML(120 DOSES) ATIVA	1057305900111	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	50 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML(120 DOSES) ATIVA	1057305900128	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID SUSPENSÃO AQUOSA NASAL
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) ATIVA	1057305900136	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-

Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	64 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) ATIVA	1057305900144	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) ATIVA	1057305900152	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	64 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) ATIVA	1057305900160	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	50 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML(60 DOSES) ATIVA	1057305900179	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

18	100 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML(60 DOSES) ATIVA	1057305900187	SUSPENSAO NASAL	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 ATIVA	1057305900195	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL ATIVA	1057305900209	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS

Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 ATIVA	1057305900217	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
22	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL ATIVA	1057305900225	CAPSULA GELATINOSA DURA	21/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

bissulfato de clopidogrel

Bula para Profissional de saúde

Comprimido revestido

75 mg

Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido 75 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
bissulfato de clopidogrel* ..... 97,88 mg
excipientes ** q.s.p. ..... 1 comprimido
* Equivalente à 75 mg de clopidogrel base.
**Excipientes: macrogol, manitol, celulose microcristalina, hiprolose, óleo vegetal hidrogenado e opadry II branco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O bissulfato de clopidogrel é indicado para a prevenção secundária dos eventos aterotrombóticos [infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte vascular] em pacientes adultos que apresentaram IAM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida.
Síndrome Coronária Aguda (SCA): Nos pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IAM sem onda Q), incluindo tanto aqueles controlados clinicamente, quanto os submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) (com ou sem colocação de *stent*), o bissulfato de clopidogrel demonstrou uma redução na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM ou AVC, assim como na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM, AVC ou isquemia refratária.
Para os pacientes com IM com elevação do segmento ST, clopidogrel mostrou reduzir a relação de morte por qualquer causa e a relação do desfecho combinado de morte, reinfarto ou AVC.

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

Fibrilação atrial
Em pacientes com fibrilação atrial (FA) que possuem pelo menos um fator de risco para eventos vasculares e que não podem fazer uso de terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) [ex. risco específico de hemorragia, avaliação médica de que o paciente é incapaz de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional) ou que o uso de AVK é inapropriado], bissulfato de clopidogrel é indicado em combinação com o ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC). O bissulfato de clopidogrel em combinação com AAS demonstrou reduzir a taxa do desfecho combinado de AVC, infarto do miocárdio (IM), embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central, ou morte vascular, basicamente devido à redução de AVC (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).
Em pacientes com fibrilação atrial com risco aumentado para eventos vasculares, que podem fazer uso de terapia com AVK, estes demonstraram ter um benefício clínico melhor que o AAS isoladamente ou em combinação com clopidogrel na redução de AVC.

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

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

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

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

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

Síndrome Coronária Aguda (SCA)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda (SCA)
A mudança de um inibidor do receptor $P2Y_{12}$ mais potente para o clopidogrel, em associação com a aspirina após a fase aguda da SCA, foi avaliada em dois estudos randomizados patrocinados pelo investigador - TOPIC e TROPICAL-SCA - com dados de resultados clínicos.
O benefício clínico proporcionado pelos inibidores $P2Y_{12}$ mais potentes, ticagrelor e prasugrel, em seus estudos principais, está relacionado a uma redução significativa dos eventos isquêmicos recorrentes (incluindo trombose aguda e subaguda de *stent*, infarto do miocárdio e revascularização urgente). Embora o benefício isquêmico tenha sido consistente ao longo do primeiro ano, uma maior redução na recorrência isquêmica pós-SCA foi observada durante os dias iniciais após o início do tratamento. Em contraste, as análises *post-hoc* demonstraram aumentos estatisticamente significativos no risco de sangramento com os inibidores $P2Y_{12}$ mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós-SCA. TOPIC e TROPICAL-ACS foram projetados para estudar como mitigar os eventos de sangramento, mantendo a eficácia.

TOPIC (tempo de inibição de plaquetas após a Síndrome Coronária Aguda)
Este estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu pacientes com SCA que necessitaram de Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Pacientes utilizando aspirina e um bloqueador $P2Y_{12}$ mais potente e sem eventos adversos em um mês, foram designados a trocar a dose fixa de aspirina por clopidogrel (descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda) ou a continuação de seu esquema medicamentoso (descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado). No total, 645 dos 646 pacientes com STEMI (infarto do miocárdio com elevação do segmento ST) ou NSTEMI (infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST) ou angina instável foram analisados [descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda (n = 322); descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado (n = 323)]. Foi realizado acompanhamento por 1 ano com 316 pacientes (98,1%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda, e 318 pacientes (98,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado. A mediana de acompanhamento para ambos os grupos foi de 359 dias. As características da coorte estudada foram semelhantes nos dois grupos.
O desfecho primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) sangramento ≥ 2 em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 pacientes (13,4%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda e em 85 pacientes (26,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente causada por menos eventos de sangramento, sem diferença relatada em desfechos isquêmicos ($p = 0,36$), enquanto BARC sangramento ≥ 2 ocorreu com menos frequência no grupo com descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda (4,0%) versus 14,9% no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Os eventos de sangramento definidos como todos os BARC ocorreram em 30 pacientes (9,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda e em 76 pacientes (23,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores $P2Y_{12}$ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$).

TROPICAL-SCA (testando a capacidade de resposta à inibição plaquetária no tratamento antiplaquetário crônico na Síndrome Coronária Aguda)
O estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu 2.610 pacientes com SCA positivos para biomarcadores após Intervenção Coronária Percutânea (ICP) bem-sucedida. Os pacientes foram randomizados para receber prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-14) (n = 1.306), ou prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-7), em seguida, de-*escalated* para clopidogrel 75 mg/dia (Dias 8-14) (n = 1.304), em combinação com AAS (< 100 mg/dia). No dia 14, foi realizado o teste da função plaquetária. Os pacientes apenas com prasugrel continuaram com prasugrel durante 11,5 meses.
Os pacientes não escalados foram submetidos a testes de alta reatividade plaquetária (ARP). Se as unidades ARP ≥ 46, os pacientes foram escalados de volta para prasugrel 5 ou 10 mg/dia por 11,5 meses; se ARP < 46 unidades, os pacientes continuaram com clopidogrel 75 mg/dia por 11,5 meses. Portanto, o braço de reescalonamento apresentava pacientes com prasugrel (40%) ou clopidogrel (60%). Todos os pacientes continuaram com aspirina e foram acompanhados por um ano.
O desfecho primário foi a incidência combinada de morte CV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e grau de sangramento BARC ≥ 2 no mês 12. O estudo atingiu seu desfecho primário de mostrar não-inferioridade - 95 pacientes (7%) no grupo de descalonamento guiado e 118 pacientes (9%) no grupo controle (p não-inferioridade = 0,0004) tiveram um evento. O descalonamento guiado não resultou em aumento do risco combinado de eventos isquêmicos (2,5% no grupo de descalonamento versus 3,2% no grupo controle; p não-inferioridade = 0,0115), nem no desfecho secundário principal do sangramento BARC ≥ 2 [(5%) no grupo de descalonamento versus 6% no grupo controle (p = 0,23)]. A incidência cumulativa de todos os eventos de sangramento (BARC classe 1 a 5) foi de 9% (114 eventos) no grupo descalonamento guiado versus 11% (137 eventos) no grupo controle (p = 0,14).

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

com AVK por não estarem aptos ou por recusa em receber o tratamento. O estudo ACTIVE-W demonstrou que o tratamento com AVK foi mais efetivo que com clopidogrel e AAS.
O estudo ACTIVE-A (n = 7.554) foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e comparou clopidogrel 75mg/dia + AAS (n = 3.772) a placebo + AAS (n = 3.782). A dose recomendada para o AAS foi 75 a 100 mg/dia. Os pacientes foram tratados por até 5 anos.
Os pacientes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam fibrilação atrial (FA) documentada, (FA permanente ou pelo menos dois episódios de FA intermitente nos últimos 6 meses), e tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade maior ou igual a 75 anos ou idade de 55 a 74 anos e *diabetes mellitus* necessitando de medicamento, ou IM previamente documentado ou doença arterial coronária documentada; hipertensão sistêmica tratada; acidente vascular cerebral (AVC) anterior, ataque isquêmico transitório (AIT), ou embolia sistêmica fora do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%; ou doença vascular periférica documentada. O escore médio CHADS2 foi 2,0 (faixa 0-6).
Setenta e três por cento (73%) dos pacientes inscritos no estudo ACTIVE-A estavam impossibilitados de usar AVK por determinação médica, incapacidade de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional), predisposição a queda ou trauma encefálico ou risco específico de hemorragia; para 26% dos pacientes, a decisão médica foi baseada na recusa dos pacientes em usar AVK.
A população estudada incluiu 41,8% de mulheres. A idade média foi 71 anos, 41,6% dos pacientes tinham ≥ 75 anos. Um total de 23,0% dos pacientes recebeu antiarrítmicos, 52,1% betabloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.
O número de pacientes que atingiram o desfecho primário (tempo para primeira ocorrência de AVC, IM, embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central ou morte vascular) foi de 832 (22,1%) no grupo tratado com clopidogrel + AAS e 924 (24,4%) no grupo placebo + AAS.

O benefício de clopidogrel + AAS foi notado logo de início e mantido durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de eventos primários foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.
A redução no risco de eventos vasculares importantes no grupo tratado com clopidogrel + AAS foi devida principalmente a grande redução na incidência de AVC. Os AVCs ocorreram em 296 (7,8%) pacientes recebendo clopidogrel + AAS e 408 (10,8%) pacientes recebendo placebo + AAS.
A taxa de AVC isquêmico foi significativamente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS que no grupo placebo + AAS (6,2% vs. 9,1%; redução do risco relativo, 32,4%; IC 95%, 20,2% a 42,7%).
O risco de AVC de qualquer gravidade foi reduzido com o uso de clopidogrel + AAS. Além disso, 46 menos AVCs não incapacitantes e 69 menos AVCs incapacitantes ou fatais foram reportados com clopidogrel + AAS em comparação com placebo + AAS.
Houve uma tendência de redução nas taxas de IM no grupo tratado com clopidogrel + AAS (redução do risco relativo), 21,9%; IC 95%, -3% a 40,7%; p = 0,08). As taxas de embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central e mortes por causas vasculares foram similares entre os dois grupos.
A eficácia do clopidogrel + AAS foi notada logo de início e mantida durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de AVC foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.
O clopidogrel + AAS reduziu o número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares. O número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares foi 30.276 para clopidogrel + AAS e 34.813 para placebo + AAS.
O efeito de clopidogrel + AAS para o desfecho primário (isto é, eventos vasculares importantes) e AVC foi consistente em todos os subgrupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O clopidogrel é um pró-fármaco, e um de seus metabólitos é inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel deve ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário $P2Y_{12}$, e subsequente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, e portanto, inibição da agregação plaquetária. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente da movimentação plaquetária. A agregação plaquetária induzida por agonistas, exceto por ADP, também é inibida pelo bloqueio da amplificação da ativação plaquetária por liberação de ADP.
Nem todos os pacientes terão inibição plaquetária adequada, uma vez que o metabólito ativo é formado pelas enzimas do citocromo P450, sendo algumas destas enzimas polimórficas ou sujeitas à inibição por outras drogas.
Doses repetidas de 75 mg por dia apresentaram inibição substancial na agregação plaquetária induzida pelo ADP a partir do primeiro dia, e esta inibição aumentou progressivamente e atingiu o estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores basais dentro de 5 dias, em geral.

Farmacocinética

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

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

Metabolismo: o clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. O clopidogrel é metabolizado por duas vias metabólicas principais: uma mediada pelas esterases conduzindo à hidrólise em seus derivados de ácido carboxílico inativos (85% do metabólito circulante), e outra mediada pelos múltiplos citocromos P450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado a um metabólito intermediário: 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabólito intermediário 2-oxo-clopidogrel resulta na formação de metabólito ativo, um tiol derivado de clopidogrel. O metabólito ativo é formado principalmente pelo CYP2C19 com contribuições de várias outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2 CYP2B6 e CYP3A4. O metabólito ativo tiol liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária.
O $C_{máx}$ do metabólito ativo é duas vezes maior após uma única dose de ataque de 300 mg de clopidogrel do que após 4 dias na dose de manutenção de 75 mg. O $C_{máx}$ ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

Eliminação: após administração oral de clopidogrel marcado com ^{14}C, em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes no intervalo de 120 horas após a dose. Após dose oral única de 75 mg, o

clopidogrel apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante (inativo) foi de 8 horas, após administração única e em dose repetida.

Farmacogenética: a CYP2C19 está envolvida na formação dos metabólitos ativo e intermediário (2-oxo-clopidogrel). Os efeitos antiplaquetários e farmacocinéticos do metabólito ativo de clopidogrel, medido pelo ensaio *ex vivo* da agregação plaquetária, difere segundo o genótipo da enzima CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde ao funcionamento total do metabolismo, enquanto os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 não são funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são responsáveis pela maioria dos alelos para função reduzida em metabolizadores lentos brancos (85%) e asiáticos (99%). Os outros alelos associados à ausência ou redução do metabolismo são menos frequentes e incluem, mas não são limitados, CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Um paciente em condição de metabolizador lento irá possuir dois alelos sem função, conforme descrito anteriormente. As frequências divulgadas para os genótipos dos metabolizadores lentos de CYP2C19 são aproximadamente 2% para brancos, 4% para negros e 14% para chineses.
Um estudo cruzado em 40 indivíduos sadios, 10 em cada grupo de metabolizadores da CYP2C19 (ultrarrápido, extensivo, intermediário e lento) avaliou a farmacocinética e a reposta antiplaquetária usando 300 mg seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, em um total de 5 dias (estado de equilíbrio). Não foram observadas diferenças fundamentais na exposição do metabólito ativo e inibição média de agregação plaquetária (IAP) entre metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermediários. Em metabolizadores lentos, a exposição do metabólito ativo foi reduzida em 63-71%, comparada aos metabolizadores extensivos. Após a posologia de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias foram reduzidas nos metabolizadores lentos com IAP médio (ADP 5 µM) de 24% (24 horas) e 37% (dia 5), quando comparado a IAP de 39% (24 horas) e 58% (dia 5) nos metabolizadores extensivos e 37% (24 horas) e 60% (dia 5) nos metabolizadores intermediários. Quando os metabolizadores lentos receberam a dose de 600 mg/150 mg, a exposição do metabólito ativo foi maior que com a dose de 300 mg/75 mg. Adicionalmente, a IAP foi 32% (24 horas) e 61% (dia 5), os quais foram maiores que em metabolizadores lentos recebendo dose de 300 mg/75 mg, e foram similares ao outro grupo de metabolizadores da CYP2C19, recebendo a dose de 300 mg/75 mg. Uma posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida nos resultados de estudos clínicos.
Em uma metanálise incluindo 6 estudos com 335 indivíduos tratados com clopidogrel no estado de equilíbrio, foi demonstrado que a exposição ao metabólito ativo diminuiu em 28% para metabolizadores intermediários e 72% para metabolizadores lentos, enquanto a inibição da agregação plaquetária (ADP 5 µM) foi reduzida com diferenças na IAP de 5,9% e 21,4%, respectivamente, quando comparada aos metabolizadores extensivos.
A influência do genótipo CYP2C19 nos resultados clínicos em pacientes tratados com clopidogrel não foi avaliada em testes controlados, prospectivos e randomizados. Houve um número de análise retrospectiva, no entanto, para avaliar este efeito em pacientes tratados com clopidogrel para os quais há resultados de genotipagem: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2.428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477), e ACTIVE-A (n = 601), bem como um número de estudos de coorte divulgados.
Em 3 dos estudos de coorte (Collet, Sibbing, Giusti) e TRITON-TIMI 38, o grupo combinado de pacientes com estado metabolizador intermediário ou lento tiveram uma taxa maior de eventos cardiovasculares (morte, IM e AVC) ou trombose de *stent* comparada aos metabolizadores extensivos.
Em um estudo de coorte (Simon) e CHARISMA, uma taxa de evento aumentada foi observada somente em metabolizadores lentos quando comparado aos metabolizadores extensivos.
Em um estudo de coorte (Trenk), CURE, CLARITY e ACTIVE-A, não foi observado taxa de evento aumentado nos estados dos metabolizadores.
Nenhuma destas análises foi adequadamente classificada para detectar diferenças nos resultados nos metabolizadores lentos.

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

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

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

Pacientes Pediátricos: não há dados disponíveis.

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

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

Etnia: a prevalência de alelos CYP2C19 que resultam em metabolismo lento e intermediário de CYP2C19 difere conforme a etnia (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética e Farmacogenética). Dados limitados da literatura em populações asiáticas estão disponíveis para avaliar a implicação clínica da genotipagem do CYP nos resultados clínicos.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Farmacologia animal
Estudos de farmacologia de segurança não revelaram nenhum efeito relevante no sistema nervoso central, sistemas cardiovascular, respiratório, gastrintestinal e renal.

Toxicidade aguda
Em doses muito elevadas (≥ 1.500 mg/kg), uma tolerância gástrica fraca (erosões gástricas e/ou vômitos) de clopidogrel foi relatada em ratos, camundongos e babuínos.

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos componentes do produto.
Sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.
Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Distúrbios hematológicos e sangramento
Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e/ou outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos suspeitos durante o tratamento (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel deve ser realizada com cautela.

Como qualquer outro agente antiplaquetário, clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas, e em pacientes que estejam sob tratamento com ácido acetilsalicílico, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou fortes indutores do CYP2C19. Devido ao risco aumentado de hemorragia, a terapia antiplaquetária tripla (clopidogrel + aspirina + dipiridamol) para prevenção secundária de AVC não é recomendada em pacientes com AVC isquêmico não cardioembólico agudo ou ataque isquêmico transitório (AIT). Se um paciente for submetido a uma cirurgia eletiva e não for desejável o efeito antiplaquetário, clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia.

O clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela em pacientes que tiveram lesões com propensão a sangrar (particularmente gastrintestinal e intraocular). Os medicamentos que podem induzir lesões gastrintestinais (como ácido acetilsalicílico - AAS e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) devem ser usados com cautela em pacientes tomando clopidogrel.

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

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

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

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)
Farmacogenética: em pacientes metabolizadores lentos da CYP2C19, clopidogrel nas doses recomendadas forma menos do metabólito ativo de clopidogrel e tem um efeito menor na função plaquetária. Os metabolizadores lentos com síndrome coronariana aguda ou submetidos a intervenção coronariana percutânea tratados com clopidogrel nas doses recomendadas, podem apresentar maiores taxas de eventos cardiovasculares do que os pacientes com função da CYP2C19 normal (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética e Farmacogenética).

Espera-se que o uso de drogas que induzam a atividade do CYP2C19 resulte no aumento dos níveis do metabólito ativo do clopidogrel e podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Testes para identificar o genótipo CYP2C19 estão disponíveis; estes testes podem ser usados como ajuda na determinação da estratégia terapêutica. Considerar o uso de doses maiores de clopidogrel em pacientes que são conhecidamente metabolizadores lentos da CYP2C19 (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacogenética e item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Sensibilidade cruzada entre tienopiridinas
Pacientes devem ser avaliados quanto ao histórico de hipersensibilidade às tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel), já que reatividade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas moderadas a severas, tais como: rash, angioedema, ou reações cruzadas hematológicas como trombocitopenia e neutropenia.
Pacientes que desenvolveram reações alérgicas e/ou hematológicas anteriormente a alguma tienopiridina pode ter maior risco de desenvolvimento da mesma ou nova reação a outra tienopiridina. Aconselha-se monitoramento dos sinais de sensibilidade cruzada em pacientes com alergia conhecida às tienopiridinas.

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

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

Efeitos na capacidade de conduzir/operar máquinas
Não foi observada qualquer alteração na capacidade de condução ou desempenho psicométrico dos pacientes após administração de clopidogrel.

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

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Visto que muitos fármacos são excretados no leite materno, e devido ao risco potencial de reações adversas sérias no lactente, deve-se tomar a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com este fármaco, considerando-se a importância deste para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Medicamentos associados com o risco de hemorragia: existe um risco aumentado de hemorragia devido ao efeito potencial aditivo. A administração concomitante de medicamentos associados ao risco de hemorragia deve ser feita com precaução. (vide "Advertências e Precauções").

Trombolíticos: a segurança da administração concomitante de clopidogrel, trombolíticos e heparina foi estudada em pacientes com IM agudo. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar àquela observada quando trombolíticos e heparina foram administrados concomitantemente com AAS (ácido acetilsalicílico).

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa: como uma interação farmacodinâmica entre clopidogrel e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa é possível, a utilização concomitante desses dois produtos deve ser feita com cautela.

Anticoagulantes injetáveis: em um estudo clínico realizado em indivíduos saudáveis, o clopidogrel não exigiu modificação da dose de heparina ou alterou o efeito da heparina na coagulação. A coadministração de heparina não teve efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida por clopidogrel. Como a interação farmacodinâmica de clopidogrel e heparina é possível, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado.

Anticoagulante oral: devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel necessita ser avaliada com cautela.

Ácido acetilsalicílico: não modificou a inibição mediada por clopidogrel da agregação plaquetária induzida por ADP, mas o clopidogrel potencializou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária induzida por colágeno. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, por um dia, não aumentou significativamente o prolongamento do tempo de sangramento induzido pelo consumo de clopidogrel. Como uma possível interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e o AAS, o uso concomitante desses dois produtos deve ser feito com cautela. Entretanto, a associação de clopidogrel e AAS (75 - 325 mg, uma vez ao dia) tem sido feita por até um ano.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): em estudo clínico realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno aumentou a perda de sangue gastrintestinal oculta. No entanto, devido à falta de estudos de interação com outros AINEs, atualmente não está claro se existe um risco aumentado de sangramento gastrintestinal com todos os AINEs. Consequentemente, os AINEs e clopidogrel devem ser coadministrados com cautela.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): uma vez que estes medicamentos afetam a ativação plaquetária e aumentam o risco de sangramento, a administração concomitante de clopidogrel e os ISRSs devem ser realizados com cautela.

Outras terapias concomitantes:

Indutores do CYP2C19
Como o clopidogrel é parcialmente metabolizado em seu metabólito ativo pelo CYP2C19, com o uso de drogas que induzem a atividade dessa enzima espera-se que resulte em níveis aumentados do metabólito ativo do clopidogrel
A rifampicina induz fortemente o CYP2C19, resultando em um nível aumentado do metabólito ativo do clopidogrel e na inibição plaquetária, que em particular podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Inibidores do CYP2C19
Uma vez que clopidogrel é metabolizado em seu metabólito ativo parcialmente pela enzima CYP2C19, seria esperado que o uso de medicamentos que inibem a atividade desta enzima, resulte na diminuição do nível do metabólito ativo de clopidogrel. A relevância clínica desta interação é indeterminada. O uso concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP2C19 (por exemplo, omeprazol e esomeprazol) é desaconselhado (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Caso um inibidor de bomba de prótons seja usado concomitantemente ao clopidogrel, considerar o uso de um com menos atividade inibidora da CYP2C19, como o pantoprazol.

Em dois estudos realizados, clopidogrel (dose padrão) foi usado em associação com omeprazol 80 mg. Em um destes estudos, os dois fármacos foram administrados no mesmo horário e no segundo estudo, com diferença de 12 horas. Estes estudos demonstraram resultados similares, onde houve a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária.
Em outro estudo que analisou o uso concomitante de clopidogrel (dose padrão) e pantoprazol 80 mg, observou-se também a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária, porém, com índices menores que os observados com o omeprazol.

Não foram observadas interações farmacodinâmicas clinicamente significativas quando da administração concomitante de clopidogrel e atenolol, nifedipina ou atenolol e nifedipina concomitantemente. Além disso, a atividade farmacodinâmica de clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogênio.

As farmacocinéticas da digoxina ou da teofilina não foram alteradas pela administração concomitante de clopidogrel. Os antiácidos não alteraram a absorção do clopidogrel.

Embora a administração de 75 mg/dia de clopidogrel não tenha modificado a farmacocinética da S-varfarina (um substrato da CYP2C9) ou Coeficiente Internacional Normatizado (CIN) em pacientes recebendo terapia com varfarina a longo prazo, a coadministração de clopidogrel e varfarina aumenta o risco de sangramento devido aos efeitos independentes na homeostase. No entanto, em altas concentrações in vitro, clopidogrel inibe a CYP2C9. É improvável que clopidogrel possa interferir no metabolismo de fármacos como a fenitoína, tolbutamida e AINEs que são metabolizados pelo citocromo P450 2C9. Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser coadministradas com clopidogrel de forma segura.

Medicamentos substrato do CYP2C8: o clopidogrel mostrou aumentar a exposição da repaglinida em voluntários saudáveis. Estudos in vitro mostram que o aumento na exposição da repaglinida é devido à inibição do CYP2C8 pelo metabólito glucuronido de clopidogrel. Devido ao risco de concentrações plasmáticas aumentadas, a administração concomitante de clopidogrel e medicamentos eliminados principalmente pelo metabolismo CYP2C8 (por exemplo, repaglinida, paclitaxel) deve ser feita com cautela.

Além dos estudos de interação específicos acima mencionados, os pacientes admitidos nos amplos estudos clínicos (CAPRIE e CURE) receberam uma variedade de medicações concomitantes, incluindo diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas do cálcio, redutores do colesterol, vasodilatadores coronarianos, antidiabéticos (incluindo insulina), antiepiléticos, antagonistas GPIIb/IIIa e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Como com outros inibidores orais do P2Y12, a co-administração de agonistas opioides tem o potencial de retardar e reduzir a absorção do clopidogrel presumivelmente devido ao esvaziamento gástrico retardado. A relevância clínica é desconhecida. Deve-se considerar o uso de um agente antiplaquetário parenteral em pacientes com síndrome coronariana aguda que requerem co-administração de morfina ou outros agonistas opioides.

Rosuvastatina: Foi demonstrado que o clopidogrel aumenta a exposição à rosuvastatina em 2 vezes (AUC) e 1,3 vezes (Cmax) em pacientes, após a administração de uma dose de 300 mg de clopidogrel, e em 1,4 vezes (AUC) sem efeito na Cmax após a administração repetida de uma dose de 75 mg de clopidogrel.

Interação em exames laboratoriais e não laboratoriais
Foram detectadas alterações nos testes de função hepática e aumento da creatinina sanguínea.

Interação com alimentos
O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30ºC). Proteger da umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Características do produto: comprimido revestido circular de coloração branca, isento de partículas estranhas.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado com líquido, por via oral. O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

Nas situações de IM e AVC isquêmico recentes ou doença arterial periférica estabelecida, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg em dose única diária.

Síndrome Coronária Aguda
Para pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem presença de onda Q), bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com dose de ataque de 300 mg e mantido com uma dose única diária de 75 mg. O ácido acetilsalicílico (AAS) (75 a 325 mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com bissulfato de clopidogrel. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com SCA, também receberam heparina.
Para pacientes com IM com elevação do segmento ST, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg em dose única diária, administrada em associação com AAS, com ou sem trombolítico. O bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com ou sem dose de ataque (300 mg foi utilizado no estudo CLARITY).

Fibrilação atrial
O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado em dose única diária de 75 mg. O AAS (75-100 mg ao dia) deve ter seu uso iniciado e continuado em combinação com o clopidogrel (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Não há estudos dos efeitos de bissulfato de clopidogrel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais
Farmacogenética: pacientes que apresentam uma metabolização lenta da enzima CYP2C19 apresentam uma diminuição da resposta antiplaquetária do clopidogrel. Uma posologia maior para estes pacientes aumenta a resposta antiplaquetária. O uso de doses maiores de clopidogrel deve ser considerado, porém, a posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida em ensaios clínicos.

Pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas na população pediátrica.

Pacientes idosos: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário para os pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência nos rins e no fígado: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os efeitos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidos a seguir.

Distúrbios hemorrágicos:
No estudo CAPRIE, a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel e AAS foi a mesma (9,3%). A incidência de casos severos foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o AAS. Em pacientes que receberam clopidogrel, as hemorragias gastrintestinais ocorreram a uma taxa de 2,0% e requereram hospitalização em 0,7%. Nos pacientes que receberam AAS, as taxas correspondentes foram 2,7% e 1,1%, respectivamente. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação aquele que recebeu AAS (7,3% vs. 6,5%). No entanto, a incidência de reações adversas severas foi similar para ambos os grupos de tratamento (0,6% vs. 0,4%). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram: púrpura/equimoses e epistaxe. Outras reações adversas menos frequentemente relatadas foram hematoma, hematúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival).
A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com clopidogrel comparada a 0,5% com o AAS.
No estudo CURE, houve um aumento de sangramentos de maior e menor gravidade entre o grupo que tomou clopidogrel + AAS comparado ao que fez uso de AAS + placebo (3,7% de registros de eventos vs. 2,7%, respectivamente para sangramentos mais graves e 5,1% vs. 2,4% para sangramentos de menor gravidade). Os principais locais de sangramentos de maior gravidade incluíram o trato gastrintestinal e sítios de punção-arterial.
O aumento do risco de morte por sangramento no grupo de clopidogrel e AAS comparado com o placebo e AAS, não foi estatisticamente significante (2,2% vs. 1,8%). Não houve diferença entre os dois grupos nos registros de sangramentos fatais (0,2% em ambos os grupos). A relação de sangramentos de maior gravidade sem risco de morte foi significativamente maior no grupo de clopidogrel e AAS, quando comparado com o grupo de placebo e AAS (1,6% vs. 1%), e a incidência de sangramento intracraniano foi de 0,1% em ambos os grupos.
A taxa de sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com clopidogrel e AAS foi dose dependente de AAS (< 100 mg: 2,6%, 100-200 mg: 3,5%, > 200 mg: 4,9%). O mesmo ocorreu para os sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com placebo e AAS (< 100 mg: 2,0%, 100-200 mg: 2,3%, > 200 mg: 4,0%).
Não houve um aumento de sangramento dentro dos sete dias após a realização de cirurgias de revascularização em pacientes que interromperam a terapia mais de cinco dias antes da cirurgia (4,4% no grupo tratado com clopidogrel + AAS vs. 5,3% no grupo tratado com placebo + AAS). Nos pacientes que permaneceram em uso da terapia dentro de cinco dias para a cirurgia de revascularização, os registros de eventos foram 9,6% para clopidogrel e AAS e 6,3% para placebo e AAS.
No estudo CLARITY, a incidência de sangramentos importantes (definidos como sangramento intracraniano ou sangramento associado com uma queda na hemoglobina > 5 g/dL) foi similar entre os grupos (1,3% vs. 1,1% no grupo clopidogrel + AAS e no grupo placebo + AAS, respectivamente). Isto foi consistente através de subgrupos de pacientes definidos pelas características do estado basal e o tipo de fibrinolítico ou terapia com heparina. A incidência de sangramento fatal (0,8% vs. 0,6% no grupo tratado com clopidogrel + AAS e no grupo com placebo + AAS, respectivamente) e hemorragia intracraniana (0,5% vs. 0,7%, respectivamente) foram pequenas e similares em ambos os grupos.
A relação global de sangramento maior não cerebral ou sangramento cerebral no estudo COMMIT foi pequena e similar em ambos os grupos.
No estudo ACTIVE-A, a taxa de hemorragia importante foi mais significativa no grupo de pacientes tratados com clopidogrel + AAS que no grupo que usou placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Hemorragia importante foi principalmente de origem extracraniana em ambos os grupos (5,3% no grupo clopidogrel + AAS; 3,5% no grupo placebo + AAS) e no trato gastrintestinal (3,5% vs. 1,8%). Houve um excedente de hemorragia intracraniana no grupo tratado com clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS (1,4% versus 0,8%, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas taxas de hemorragia fatal e acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (0,8% e 0,6%, respectivamente).

Distúrbios hematológicos:
No estudo CAPRIE, foi observado neutropenia severa (< 0,450 g/L) em quatro pacientes tratados com clopidogrel (0,04%) e em dois pacientes tratados com o AAS (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam clopidogrel e nenhum dos 9.586 pacientes que receberam AAS, tiveram contagem de neutrófilos igual a zero. Embora seja mínimo o risco de mielotoxicidade com clopidogrel, esta possibilidade deve ser considerada quando um paciente em uso de clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção.
Durante o tratamento com clopidogrel ocorreu um caso de anemia aplástica.
A incidência de trombocitopenia severa (< 80g/L) foi de 0,2% para o grupo tratado com clopidogrel e 0,1% para o grupo com AAS. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária ≤ 30g/L.

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:
Reação muito comum (> 1/10); reação comum (> 1/100 e < 1/10); reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100); reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000); reação muito rara (< 1/10.000); desconhecidas (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sistema nervoso central e periférico:
• Incomum: dor de cabeça, tontura, parestesia;
• Rara: vertigens.

Gastrintestinais:
• Comum: dispepsia, dor abdominal e diarreia;
• Incomum: náusea, gastrite, flatulência, constipação, vômito, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Plaquetas, sangramento e distúrbios da coagulação:
• Incomum: aumento do tempo de sangramento, decréscimo do número de plaquetas.

Pele e anexos:
• Incomum: *rash* e prurido.

Glóbulos brancos e sistema retículo endotelial
• Incomum: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia.

Reações adversas após o início da comercialização:
As frequências para as seguintes reações adversas são desconhecidas (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sangue e sistema linfático:
• Casos graves de sangramentos, principalmente na pele, sistema musculo esquelético, olhos (conjuntiva, ocular e retina), e sangramento do trato respiratório, epistaxe, hematúria, hemorragia de ferida operatória, casos de sangramentos com resultados fatais (especialmente hemorragias intracranianas, gastrintestinais e retroperitoneais), agranulocitose, anemia aplástica/pancitopenia, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), hemofilia A adquirida.

Distúrbios cardíacos
• Síndrome de *Kounis* (angina alérgica vasoespástica/infarto do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade pelo clopidogrel.

Sistema imunológico:
• Reação anafilática, doença do soro;
• Reação cruzada de hipersensibilidade à droga entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
• Síndrome autoimune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em pacientes com subtipo HLA DRA4 (mais frequente na população japonesa).

Alterações psiquiátricas:
• Confusão, alucinação.

Sistema nervoso:
• Alteração no paladar, ageusia.

Sistema vascular:
• Vasculite, hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:
• Broncoespasmo, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios gastrintestinais:
• Colite (incluindo ulcerativa ou colite linfocítica), pancreatite, estomatite.

Distúrbios hepatobiliares:
• Hepatite (não infecciosa), insuficiência hepática aguda.

Pele e tecido subcutâneo:
• *Rash* maculopapular, eritematoso ou esfoliativo, urticária, prurido, angioedema, dermatite bolhosa [eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson,* necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)], síndrome de hipersensibilidade medicamentosa, *rash* medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eczema, líquen planus.

Aparelho musculoesquelético, tecido conectivo e medula óssea:
• Artralgia, artrite, mialgia.

Distúrbios urinários e renais:
• Glomerulopatia.

Sistema Reprodutivo e distúrbios da mama:
• Ginecomastia.

Alterações gerais e condições no local da administração:
• Febre.

Investigações:
• Teste de função hepática anormal e aumento da creatinina sanguínea.

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

10. SUPERDOSE
A superdosagem com clopidogrel pode levar a um aumento do tempo de sangramento e subsequentes complicações hemorrágicas. Terapia apropriada precisa ser considerada se sangramento for observado. Não foi encontrado nenhum antídoto para a atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária a correção imediata do prolongamento do tempo de sangramento, a transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos do clopidogrel.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1133

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565
Itapevi - SP CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 20/04/2022.

Eurofarma
www.eurofarma.com
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
24/07/2015	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 75 mg
19/10/2015	0920165153	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
04/11/2016	2451462164	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
21/02/2017	0286956170	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1.Para que este medicamento é Indicado? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções	VPS	Comprimido revestido 75 mg
16/10/2017	2115487/17-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1. Indicações 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
31/08/2018	0855019/18-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de Eficácia. Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 75 mg
26/07/2019	1259186/19-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento 2. Resultados de eficácia 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 75 mg
27/01/2021	0347437/21-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 75 mg
15/09/2021	3647823/21-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	6. Interações medicamentosas	VPS	Comprimido revestido 75 mg

Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 75 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BISSULFATO DE CLOPIDOGREL

Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	**CNPJ**	61.190.096/0001-92	**Autorização**	1.00.043-8
Processo	25351.675226/2014-13	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	29/06/2015
Nome Comercial	BISSULFATO DE CLOPIDOGREL	**Registro**	100431133	**Vencimento do registro**	06/2025
Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel			**Medicamento de referência**	Plavix
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS COM ACAO NO APARELHO CARDIOVASCULAR			**ATC**	OUTROS PRODUTOS COM ACAO NO APARELHO CARDIOVASCULAR
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	75 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1004311330019	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/06/2015	24 meses

Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	75 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1004311330027	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/06/2015	24 meses

Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
3	75 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60 **ATIVA**	1004311330035	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/06/2015	24 meses

Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-

Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	75 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB FRAC) ATIVA	1004311330043	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/06/2015	24 meses

Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	75 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 150 (EMB FRAC) ATIVA	1004311330051	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/06/2015	24 meses
Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	-				
Restrição de uso	-				
Destinação	-				
Tarja	-				
Apresentação fracionada	Sim				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	75 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB FRAC) ATIVA	1004311330061	COMPRIMIDO REVESTIDO	29/06/2015	24 meses
Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel				

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Sim

cloridrato de dorzolamida

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução oftálmica
2%

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de dorzolamida

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica 2%: frasco contendo 5 ml

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml de solução oftálmica contém:

cloridrato de dorzolamida.....22,260 mg

(equivalente a 20 mg de dorzolamida base)

Excipientes: hietelose, cloreto de benzalcônio, manitol, citrato de sódio di-hidratado, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cloridrato de dorzolamida solução oftálmica é indicado para o tratamento da pressão intraocular (PIO) elevada em caso de:

- Hipertensão ocular;
- Glaucoma de ângulo aberto;
- Glaucoma pseudo-esfoliativo e outros glaucomas secundários de ângulo aberto;
- Como terapia adjuvante juntamente a betabloqueadores;
- Como monoterapia em pacientes que não respondem aos betabloqueadores ou pacientes para os quais os betabloqueadores são contraindicados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da monoterapia com cloridrato de dorzolamida em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular (PIO basal ≥ 23 mmHg) foi demonstrada em estudos clínicos de até um ano de duração. O efeito redutor da PIO de cloridrato de dorzolamida foi demonstrado durante todo o dia e se manteve durante a administração prolongada.

Em um estudo de pequeno porte, os pacientes receberam medicação durante doze dias no total. Os pacientes (N=18) que receberam cloridrato de dorzolamida 2% três vezes ao dia nos sete dias que antecederam o estudo apresentaram as seguintes reduções porcentuais médias da PIO: 21% no vale matutino (antes da primeira dose), 22% no pico (duas horas pós-dose), 18% no vale vespertino (oito horas pós-dose) e 18% no final do dia (quatro horas após a dose vespertina).

A eficácia de cloridrato de dorzolamida como monoterapia também foi demonstrada em dois estudos clínicos de grande porte. Em um estudo controlado de um ano de duração (N=523), cloridrato de dorzolamida 2% três vezes ao dia (N= 313) foi comparado ao betaxolol 0,5% (N=107) e ao timolol 0,5% (N=103), administrados duas vezes ao dia. No final do estudo, as reduções porcentuais médias da PIO no pico e no vale vespertino (para cloridrato de dorzolamida) foram respectivamente: cloridrato de dorzolamida = 23% e 17%; betaxolol = 21% e 15%; timolol = 25% e 20%. As diferenças entre as reduções porcentuais médias da PIO no pico não foram significativas entre os grupos de tratamento. No vale vespertino, a redução porcentual média da PIO com o timolol foi significativamente maior ($p \leq 0,05$) do que com cloridrato de dorzolamida ou betaxolol, porém não foi observada diferença significativa entre cloridrato de dorzolamida e o betaxolol.

Em um estudo de dose-resposta (N=333), cloridrato de dorzolamida foi comparado ao placebo durante uma fase de seis semanas, seguida de um ano de tratamento com cloridrato de dorzolamida. Após seis semanas, os pacientes que receberam cloridrato de dorzolamida 2% três vezes ao dia (N=86) apresentaram reduções porcentuais médias da PIO no vale e no pico matutino de 13% e 16%, respectivamente, significativamente maiores ($p \leq 0,01$) do que as observadas com o placebo. Durante a extensão do tratamento (N=160) com cloridrato de dorzolamida 2% três vezes ao dia em monoterapia por até um ano, a eficácia foi compatível com os achados de seis semanas; as reduções porcentuais médias da PIO no vale e no pico matutino, a partir do pré-estudo, foram de 15% e 18%, com base na última avaliação realizada sob monoterapia.

Terapia Adjuvante aos Betabloqueadores

A eficácia de cloridrato de dorzolamida como terapia adjuvante para pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular (PIO ≥ 22 mmHg durante tratamento com betabloqueadores oftálmicos) foi demonstrada em estudos clínicos com até um ano de duração. O

efeito redutor da PIO de cloridrato de dorzolamida como terapia adjuvante foi demonstrado ao longo do dia e esse efeito manteve-se com a administração prolongada.
Em um estudo controlado com placebo de uma semana de duração (N=32), quando os pacientes (N=16) que estavam recebendo timolol 0,5% duas vezes ao dia passaram a receber também cloridrato de dorzolamida 2% duas vezes ao dia, foram observadas as seguintes reduções porcentuais adicionais na média da PIO: 17% no vale matutino, 21% no pico (uma hora pós-dose) e 13% no vale vespertino (doze horas pós-dose).
Em um estudo de comparação de doses, com seis meses de duração que incluiu pacientes (N=261) recebendo timolol 0,5% duas vezes ao dia, o efeito hipotensor ocular aditivo de cloridrato de dorzolamida 2% duas vezes ao dia (N=89) foi comparado ao da pilocarpina 2% quatro vezes ao dia (N=44). Os dois fármacos apresentaram eficácia comparável como terapia adjuvante durante o período de tratamento de seis meses. Ao final desse período, foram observadas as seguintes reduções porcentuais adicionais na média da PIO, tanto no vale como no pico matutino (duas horas pós-dose): cloridrato de dorzolamida = 13% e 11%; pilocarpina = 10% e 10%.
Por fim, durante o período de um ano do estudo comparativo com betabloqueador descrito anteriormente (N=523), um subgrupo de 59 pacientes que estavam recebendo timolol ou betaxolol necessitou de medicamento adicional para redução da PIO. Foi então adicionado cloridrato de dorzolamida 2% duas vezes ao dia e, no final do estudo, as reduções médias porcentuais adicionais no pico (duas horas pós-dose) foram de 14% a 19% e, oito horas pós-dose, de 13% a 14%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cloridrato de dorzolamida solução oftálmica é um novo inibidor da anidrase carbônica, formulado para uso tópico oftálmico. Diferentemente dos inibidores orais da anidrase carbônica, cloridrato de dorzolamida exerce seu efeito diretamente no olho.

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação: A anidrase carbônica (AC) é uma enzima encontrada em muitos tecidos do corpo, incluindo os olhos. Essa enzima catalisa a reação reversível que envolve a hidratação do dióxido de carbono e a desidratação do ácido carbônico. Em humanos, a anidrase carbônica existe na forma de várias isoenzimas, das quais a mais ativa é a anidrase carbônica II (AC-II), encontrada principalmente nas hemácias, além de outros tecidos. A inibição da anidrase carbônica nos processos ciliares do olho diminui a secreção do humor aquoso, provavelmente por reduzir a velocidade de formação dos íons bicarbonato com subsequente redução do transporte de sódio e de fluidos. O resultado é uma redução da pressão intraocular (PIO).
Este medicamento contém cloridrato de dorzolamida, um potente inibidor da anidrase carbônica II humana. Após administração ocular tópica, cloridrato de dorzolamida reduz a pressão intraocular (PIO) elevada, associada ou não ao glaucoma, que constitui um fator de risco importante na patogênese da lesão do nervo óptico e da perda de campo visual glaucomatoso. Diferentemente dos mióticos, cloridrato de dorzolamida reduz a pressão intraocular sem as reações adversas comuns aos mióticos, como cegueira noturna, espasmo de acomodação e constrição da pupila. Além disso, diferentemente dos betabloqueadores, o efeito de cloridrato de dorzolamida sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial é mínimo ou inexistente.
Os bloqueadores betadrenérgicos de aplicação tópica também reduzem a PIO pela redução da secreção do humor aquoso, porém por um mecanismo de ação diferente. Os estudos demonstraram que, quando cloridrato de dorzolamida e um betabloqueador tópico são administrados concomitantemente, observa-se redução adicional da PIO; esse achado é compatível com os efeitos aditivos relatados dos betabloqueadores e dos inibidores orais da anidrase carbônica.

Farmacocinética/Farmacodinâmica

Ao contrário dos inibidores orais da anidrase carbônica, a administração tópica do cloridrato de dorzolamida permite ao fármaco exercer seus efeitos diretamente no olho em doses consideravelmente mais baixas e, consequentemente, com menor exposição sistêmica. Nos estudos clínicos, isso resultou em redução da PIO sem os distúrbios ácido-base ou alterações eletrolíticas característicos dos inibidores da anidrase carbônica orais.
Quando administrada por via tópica, a dorzolamida atinge a circulação sistêmica. Para avaliar o potencial de inibição sistêmica da anidrase carbônica após administração tópica, foram medidas as concentrações do fármaco e dos seus metabólitos nas hemácias e no plasma, além da inibição da anidrase carbônica nas hemácias. A dorzolamida acumula-se nas hemácias durante a administração crônica porque se liga
seletivamente à AC-II, ao mesmo tempo em que são mantidas concentrações plasmáticas extremamente baixas do fármaco livre. O fármaco-mãe forma um único metabólito N-desetila, menos potente para inibir a AC-II, mas que inibe também uma isoenzima menos ativa (AC-I). O metabólito também se acumula nas hemácias, onde se liga principalmente à AC-I. A dorzolamida liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%). A dorzolamida é excretada principalmente de forma inalterada na urina; o metabólito também é excretado na urina.
Após o término da administração, a dorzolamida deixa as hemácias de forma não linear, o que resulta inicialmente em rápido declínio da concentração do fármaco, seguido de uma fase de eliminação mais lenta, com meia-vida de aproximadamente quatro meses.
Para simular a exposição sistêmica máxima após administração ocular tópica prolongada, a dorzolamida foi administrada por via oral a oito indivíduos saudáveis durante até 20 semanas. A dose oral de 4 mg/dia aproxima-se muito da quantidade máxima do fármaco liberada pela administração ocular tópica de cloridrato de dorzolamida 2% três vezes ao dia. O estado de equilíbrio foi atingido em 13 semanas e se observou que:

- No plasma, as concentrações da dorzolamida e do metabólito ficaram, em geral, abaixo do limite de quantificação do ensaio (15 nM), indicando a quase ausência de fármaco livre ou do metabólito;
- Nas hemácias, as concentrações de dorzolamida aproximaram-se da capacidade de ligação da AC-II (20-25 µM); já as concentrações do metabólito ficaram muito próximas de 12-15 µM, bem abaixo da capacidade de ligação da AC-I (125-155 µM);
- Nas hemácias, a atividade da AC-II foi inibida em 94%-96% e a atividade da anidrase carbônica total, em 81%-88%. Essa inibição foi inferior à inibição acima de 99% da atividade da AC-II e a 96% da atividade total da anidrase carbônica, que são as porcentagens de inibição esperadas nas hemácias para se obter efeito farmacológico na função renal e respiratória, respectivamente.

Em um subgrupo de 71 pacientes de um estudo clínico de grande porte (N=333) em que cloridrato de dorzolamida foi administrado três vezes ao dia a pacientes com PIO elevada, as concentrações da dorzolamida e do metabólito e a inibição da anidrase carbônica nas hemácias foram medidas após aproximadamente seis e doze meses de tratamento. Os resultados farmacocinéticos foram compatíveis com os observados no estado de equilíbrio no estudo farmacocinético oral quanto à inibição da AC-II. Neste estudo, apesar de vários pacientes com idade igual ou superior a 65 anos e com insuficiência renal (ClCr estimado de 30-60 mL/min) terem apresentado concentrações mais altas do metabólito nas hemácias, diferenças significativas de inibição da anidrase carbônica e efeito colateral sistêmico clinicamente significativo não foram atribuíveis diretamente a este achado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes hipersensíveis a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cloridrato de dorzolamida não foi estudado em pacientes com **insuficiência renal grave** (depuração de creatinina <30 mL/min). Uma vez que cloridrato de dorzolamida e seus metabólitos são excretados predominantemente pelos rins, este medicamento não é recomendado para esses pacientes.

O manejo de pacientes com **glaucoma agudo de ângulo fechado** requer outras intervenções terapêuticas além dos hipotensores oftálmicos.

Cloridrato de dorzolamida não foi estudado em pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado.

Cloridrato de dorzolamida não foi estudado em pacientes com **insuficiência hepática**. Portanto, deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

Cloridrato de dorzolamida é uma sulfonamida e, embora administrado por via tópica, é absorvido sistemicamente. Portanto, os mesmos tipos de reações adversas atribuíveis às sulfonamidas podem ocorrer com a administração tópica. **Se ocorrerem sinais de reações graves ou hipersensibilidade, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, o uso do produto deve ser descontinuado.**

Nos estudos clínicos, foram relatadas reações adversas oculares locais com a administração crônica de cloridrato de dorzolamida, principalmente conjuntivite e reações nas pálpebras. Em alguns casos, o quadro clínico e a evolução foram compatíveis com reação alérgica, que desapareceu com a suspensão do uso. **Se forem observadas tais reações, deve-se considerar a descontinuação do tratamento com cloridrato de dorzolamida.**

Existe a possibilidade de **efeito aditivo** sobre os efeitos sistêmicos conhecidos da inibição da anidrase carbônica em pacientes que estiverem recebendo inibidor oral da anidrase carbônica (como acetozolamida) e cloridrato de dorzolamida. A administração concomitante de cloridrato de dorzolamida e inibidores da anidrase carbônica por via oral não foi estudada e não é recomendada.

Houve relato de descolamento da coroide com a administração de terapia de supressão do humor aquoso (por exemplo, dorzolamida) após procedimentos de filtração.

O cloreto de benzalcônio, um conservante existente na formulação de cloridrato de dorzolamida solução oftálmica, pode ser absorvido por **lentes de contato gelatinosas**. Portanto, cloridrato de dorzolamida não deve ser administrado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. Estas devem ser removidas antes da aplicação das gotas e só devem ser recolocadas 15 minutos depois.

Pacientes com **baixa contagem de células endoteliais** são mais propensos ao desenvolvimento de edema na córnea. Algumas precauções devem ser tomadas quando cloridrato de dorzolamida for prescrito para esse grupo de pacientes.

Gravidez e Lactação - Categoria de Risco: C

Não existem estudos adequados e bem controlados em grávidas. cloridrato de dorzolamida deverá ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar os possíveis riscos para o feto.

Não se sabe se cloridrato de dorzolamida é excretado no leite humano. Deve-se decidir entre suspender a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

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

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos: nos estudos clínicos, 44% do total de pacientes que receberam cloridrato de dorzolamida tinham 65 anos de idade ou mais e 10%, 75 anos de idade ou mais.

Em geral, não se observaram diferenças quanto à eficácia ou a segurança entre estes pacientes e pacientes mais jovens, porém não se pode excluir maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos ao produto.

Dirigir veículos e operar máquinas: não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. Os possíveis efeitos adversos, como tontura e distúrbios visuais, podem afetar a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas com cloridrato de dorzolamida solução oftálmica. Nos estudos clínicos, cloridrato de dorzolamida foi utilizado concomitantemente, sem evidência de interações adversas, com os seguintes medicamentos: solução oftálmica de timolol, solução oftálmica de betaxolol e medicamentos de administração sistêmica, incluindo inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides (incluindo o ácido acetilsalicílico) e hormônios (por exemplo, estrógeno, insulina, tiroxina).

Cloridrato de dorzolamida é um inibidor da anidrase carbônica e, embora seja administrado por via tópica, é absorvido sistemicamente. Nos estudos clínicos, cloridrato de dorzolamida não foi associado a distúrbios ácido-base. Contudo, esses distúrbios foram relatados com os inibidores da anidrase carbônica administrados por via oral e, em alguns casos, resultaram em interações medicamentosas (por exemplo, toxicidade associada à terapia com altas doses de salicilato). Portanto, deve-se considerar a possibilidade de tais interações medicamentosas em pacientes que estejam recebendo cloridrato de dorzolamida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Após aberto, válido por 28 dias.

Características físicas e organolépticas: solução incolor e límpida, livre de partículas.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Quando utilizado em monoterapia, a posologia é de uma gota de cloridrato de dorzolamida solução oftálmica no(s) olho(s) afetado(s) três vezes ao dia.

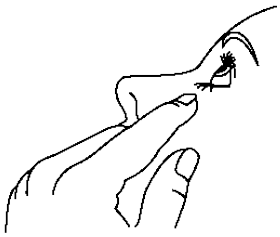
Quando utilizado como tratamento adjuvante a um betabloqueador oftálmico, a posologia é de uma gota de cloridrato de dorzolamida no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.

Quando outro agente antiglaucomatoso for substituído por cloridrato de dorzolamida, deve-se descontinuar o outro agente após sua adequada administração e iniciar o tratamento com cloridrato de dorzolamida no dia seguinte.

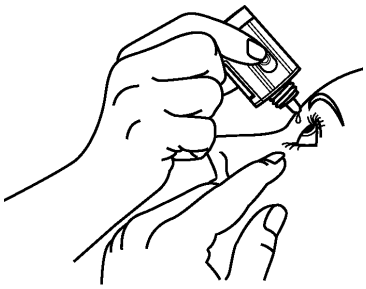
Se mais de uma medicação oftálmica tópica estiver sendo utilizada, o intervalo de administração entre uma e outra deve ser de pelo menos 10 minutos.

Instruções para uso

1 - Incline sua cabeça para trás e puxe levemente sua pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a sua pálpebra e o seu olho.



2- Inverta o frasco e pressione levemente com o dedão ou com o dedo indicador a até que uma única gota seja dispensada no olho, conforme a prescrição médica.



NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

3 - Se tiver dificuldade para aplicar o medicamento depois de abrir o frasco pela primeira vez, recoloque a tampa no frasco, aperte-a (NÃO APERTE COM FORÇA) e, a seguir, retire-a, girando a tampa na direção oposta ao indicado pelas setas no topo da tampa. NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

4 - Repita os passos 1 e 2 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.

5 - Recoloque a tampa, rosqueando-a até que esteja tocando firmemente o frasco. Não aperte demais, pois você pode danificar o frasco e a tampa.

6 - A ponta gotejadora foi desenhada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta gotejadora.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Cloridrato de dorzolamida foi avaliado em mais de 1400 indivíduos em estudos clínicos controlados e não controlados. Nos estudos de longa duração, envolvendo 1108 pacientes tratados com cloridrato de dorzolamida em monoterapia ou como terapia adjuvante com um betabloqueador oftálmico, a causa mais frequente de descontinuação (aproximadamente 3%) do tratamento com cloridrato de dorzolamida foi por reações adversas oculares relacionadas ao medicamento, principalmente conjuntivite e reações palpebrais.
As seguintes reações adversas foram relatadas, tanto durante os estudos clínicos como durante a experiência pós-comercialização: Muito Comum: (≥1/10), Comum: (≥1/100 a <1/10), Incomum: (≥1/1.000 a <1/100), Rara: (≥1/10.000 a <1/1.000).

Distúrbios do Sistema Nervoso:
Comum: cefaleia
Rara: tontura, parestesia

Distúrbios Oculares:
Muito Comum: queimação e ardência
Comum: ceratite pontilhada superficial, lacrimejamento, conjuntivite, inflamação palpebral, visão turva.
Incomum: iridociclite
Rara: irritação (incluindo vermelhidão), dor, crostas palpebrais, miopia transitória (a qual se resolveu após a descontinuação da terapia), descolamento coroidal após cirurgia de filtração.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:
Rara: epistaxe

Distúrbios Gastrintestinais:
Comum: náusea, paladar amargo
Rara: irritação da garganta, boca seca

Distúrbios Cutâneos e Subcutâneos:
Rara: dermatite de contato, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios Renais e Urinários:
Rara: urolitíase

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração:
Comum: astenia/fadiga
Rara: hipersensibilidade, como sinais e sintomas de reações locais (reações palpebrais) e reações alérgicas sistêmicas, incluindo angioedema, urticária e prurido, erupção cutânea e broncoespasmo

Achados Laboratoriais: a dorzolamida não foi associada a distúrbios eletrolíticos clinicamente significativos.

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

10. SUPERDOSE

O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Podem ocorrer desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de estado acidótico e possíveis efeitos no sistema nervoso central. Os níveis séricos de eletrólitos (principalmente de potássio) e o pH sanguíneo devem ser monitorados.

Os seguintes sintomas foram relatados em caso de:

- Ingestão: sonolência;
- Aplicação tópica: náusea, tontura, cefaleia, fadiga, perturbação do sono e disfagia.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0578
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
18/07/2022	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	28/06/2022	4348741/22-6	11010 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oftálmica 2%
19/04/2022	2466916/22-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Solução oftálmica 2%

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
21/07/2021	2842629/21-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução oftálmica 2%
09/05/2019	0412871/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2018	0962377/18-9	1959 – GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	14/01/2019	**VP** III – Dizeres Legais **VPS** 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais	VP/VPS	Solução oftálmica 2%
01/07/2013	0527513/13-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução oftálmica 2%

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA

Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.691135/2018-59	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	14/01/2019
Nome Comercial	CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA	**Registro**	105730578	**Vencimento do registro**	10/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA			**Medicamento de referência**	TRUSOPT
Classe Terapêutica	ANTIGLAUCOMATOSOS			**ATC**	ANTIGLAUCOMATOSO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML ATIVA	1057305780017	SOLUÇAO OFTALMICA	14/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A **CNPJ:** - 60.659.463/0029-92 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	OFTALMOLOGICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

ALENIA

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsulas inalatórias
6/100 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 6/100 mcg

fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 60 cápsulas inalatórias de Alenia 6/100 mcg com inalador.

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Alenia 6/100 mcg contém:

fumarato de formoterol di-hidratado .....6 mcg

budesonida.....100 mcg

Excipiente: lactose monoidratada

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/100 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale a dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 100 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 80 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e "quando necessário" beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol di-hidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizada como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um β2-agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticosteóides inalatórios existentes.

A budesonida e o formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al*., que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteroides inalados receberam budesonida 100 ou 400 µg duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12 µg duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações severas (redução de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente; $p < 0.001$) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Estudos de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde

pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteroides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5 µg de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada

200 µg dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160 µg), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol (budesonida 200 µg de dose medida mais formoterol 4.5 µg de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteroides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na média do pico de fluxo expiratório pela manhã e a tarde foi maior no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" ($P < 0.001$) e no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" ($P < 0.001$).

A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada ($P \leq 0,05$) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia ($P \leq 0.05$). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente; $P<0.002$). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou mais os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteroides inalados e β2 agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteroides inalatórios e β2 agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers et al, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" e 9% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

Buhl R et al. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. Expert Opin.Pharmacother. 1393-1405; 2007.
Pauwels, R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med;337:1405-11,1997.
Creemers JPHM et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. Respiratory Medicine; 97: 323-330; 2003.
Rizzo MCV et al. Inhaled costicosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. Journal of Pediatr., 82(5): 198-205; 2006.
Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. Adis Drug Evaluation, 64(14): 1597-1618; 2004.
Lalloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults With Mild-to-Moderate Asthma. http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480. 123: 1480-1487; 2003.
Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. Current Medical Research and Opinion; 22(5): 809-821; 2006.
Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort® compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. Respirology; 11: 276-26; 2006.
Site de pesquisa: DRUGDEX, palavra-chave: budesonide/formoterol http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND [Jan 2010].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Alenia contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma. Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista β2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiperreativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-β-hidroxi-budesonida e 16-α-hidroxi-prednisolona, é inferior a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

Eliminação

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Morte relacionada à asma

O formoterol pertence à classe dos beta$_2$-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta$_2$-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

Dose recomendada

A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide "Posologia e modo de usar").

Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar por um período curto com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção.

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismo/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide "Reações adversas").

Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta$_2$-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta$_2$-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta$_2$-agonista de longa duração (LABA).

Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem. Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.

Exacerbações da asma

Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverão ser feitos durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, um beta$_2$-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

Condições concomitantes
Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições:

Doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").

Devido ao efeito hiperglicêmico dos $beta_2$-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

Hipopotassemia
Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com $beta_2$-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas").
Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

Broncoespasmo paradoxal
Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.

Efeitos no crescimento
É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório.
Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou "catch up" após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicamentos concomitantes
Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide "Interações medicamentosas".

Pacientes iniciando tratamento com esteroides
Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de esteroides
Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.

Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais
Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas").

Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide "Reações adversas").

As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar Alenia.

Via de administração incorreta
Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide "Posologia e modo de usar"). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Alenia não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade

- **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

- **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Alenia em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

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

- **Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide "Características Farmacológicas"). As mães em tratamento com Alenia não devem amamentar.

- **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Alenia na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir veículos ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

. Interações de maior gravidade:

Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.
Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista β2.
Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazina, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.
Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.
Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:

Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.
Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.
Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim
Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:
Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.
Mecanismo de ação provável: inibição do metabolismo mediado por CYP3A da budesonida pela amiodarona.
Medicamento: amiodarona.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO
. Interação de gravidade moderada:
Alimento: *grapefruit* (toranja).
Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar Alenia em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua fabricação.

Não deixar o medicamento em locais úmidos como banheiro e lavanderia; nem em locais quentes como dentro do carro, próximo ao fogão nem em exposição solar como, por exemplo, próximo a janelas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Cápsula dura, com tampa de coloração rosa-claro e corpo incolor, preenchida parcialmente com pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.
Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Forma de administração
Para uso inalatório em adultos e crianças acima de 4 anos de idade

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerocaps disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:
- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “Advertências e precauções”).

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas de Alenia com o inalador:
Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de Alenia com o inalador Aerocaps.
As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de Alenia.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/100 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale a dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 100 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 80 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Não engolir as cápsulas. Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Modo de usar:
1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.

10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa.

Figura 1

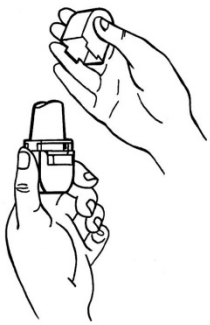


Figura 2



Figura 3

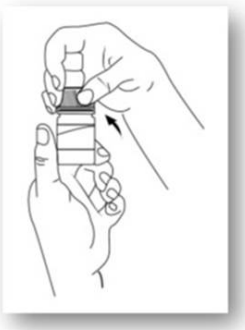


Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

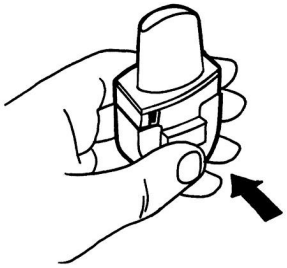


Figura 8



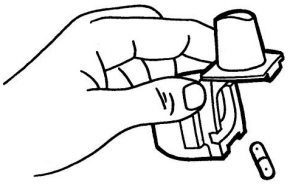
Figura 9



Figura 10



Figura 11



Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.
Observação: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.
Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dúvidas/ Como evitar dificuldades

1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?

As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:
- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da luz e umidade.

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?
Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?
Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se o botão ficar preso?
Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?
- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?
- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

Posologia

Quanto utilizar de Alenia

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Terapia de Manutenção Regular

Doses recomendadas:

Asma:

Crianças (a partir de 4 anos de idade): inalar de 1 cápsula, 1 vez ao dia (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida), a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida).

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade):

Dose de manutenção: inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas, totalizando 24 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida.

Dose de alívio (resgate) na exacerbação: durante uma exacerbação da asma, doses adicionais,-podem ser temporariamente utilizadas, até um máximo de 8 cápsulas inaladas por dia conforme orientação médica totalizando 48 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida ao dia.

Informações Gerais: os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

- Insuficiência hepática

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

fumarato de formoterol di-hidratado

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, *rash*
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos
Angina *pectoris*, arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Rash
Laboratoriais
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Descrição dos eventos adversos selecionados:

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).
Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

budesonida
Tabela resumo das reações adversas ao medicamento
As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), incluindo casos isolados.

Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida

Distúrbios endócrinos	
Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
Distúrbios oculares	
Raros:	Catarata, glaucoma.
Distúrbios do sistema imunológico	
Raros:	Reações de hipersensibilidade, *rash*, urticária, angioedema, prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):
As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida

Distúrbios psiquiátricos
Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).
Distúrbios do sistema imunológico
Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

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

10. **SUPERDOSE**

Sintoma

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Tratamento

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

III- **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0573.0566.

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

ALENIA

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsulas inalatórias
6/200 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 6/200 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 15 ou 60 cápsulas inalatórias de Alenia 6/200 mcg com inalador.

Embalagem refil contendo 60 cápsulas inalatórias de Alenia 6/200 mcg.

USO INALATÓRIO ORAL
USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS.

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de Alenia 6/200 mcg contém:
fumarato de formoterol di-hidratado .....6 mcg
budesonida.....200 mcg
Excipiente: lactose monoidratada

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/200 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma
Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e "quando necessário" beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Bronquite obstrutiva crônica, na qual a terapia com um corticosteroide inalatório (ICS), associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA) está indicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma
Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol di-hidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizado como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um β2-agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticosteóides inalatórios existentes.

A budesonida e formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al*., que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteroides inalados receberam budesonida 100 ou 400 µg duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12 µg duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução da taxa de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações severas (redução de taxa de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente; $p < 0.001$) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Vide estudos descritos na revisão realizada por Buhl R et al, que relata estudos como este de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteroides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5 µg de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada [200 µg dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160 µg), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol (budesonida 200 µg de dose medida mais formoterol 4.5 µg de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteroides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na

média do pico de fluxo expiratório pela manhã e a tarde foi maior no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" (P < 0.001) e no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" (P < 0.001).

A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada (P ≤ 0,05) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia (P≤0.05). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente; P<0.002). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteroides inalados e β2 agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteroides inalatórios e β2 agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers et al, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" e 9% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

Buhl R et al. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. Expert Opin.Pharmacother. 1393-1405; 2007.
Pauwels, R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med;337:1405-11,1997.
Creemers JPHM et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. Respiratory Medicine; 97: 323-330; 2003.
Rizzo MCV et al. Inhaled costicosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. Journal of Pediatr., 82(5): 198-205; 2006.
Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. Adis Drug Evaluation, 64(14): 1597-1618; 2004.
Lalloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults With Mild-to-Moderate Asthma. http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480. 123: 1480-1487; 2003.
Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. Current Medical Research and Opinion; 22(5): 809-821; 2006.
Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort®compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. Respirology; 11: 276-26; 2006.
Site de pesquisa DRUGDEX, palavra-chave: budesonide/formoterol http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND [Jan 2010]

DPOC

Em dois estudos de 12 meses em pacientes com DPOC, a associação de formoterol di-hidratado com budesonida foi superior ao placebo, ao formoterol di-hidratado e à budesonida com relação à função pulmonar e mostrou uma redução significante da taxa de exacerbação em comparação com o placebo e formoterol. A associação destes fármacos também foi superior ao placebo em relação aos sintomas e qualidade de vida e o tratamento foi bem tolerado.

Em estudo realizado por Reynolds, N. et al, com budesonida/formoterol, observou-se que a combinação foi significantemente mais efetiva que o placebo mais formoterol na redução do número de exacerbações da DPOC e das exacerbações que necessitavam de uso de corticosteroides via oral. Em um estudo menor, também em pacientes com DPOC, observou-se que a associação entre budesonida/formoterol reduziu significantemente o número de exacerbações em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol.

Após 12 meses de tratamento, os pacientes que receberam budesonida/formoterol relataram uma significante redução dos sintomas, do acordar durante o sono, da respiração encurtada quando comparado ao placebo, ou mesmo quando comparado ao formoterol ou à budesonida isolada.

Em outro estudo de 12 meses de duração, randomizado, duplo cego, placebo controlado, e em grupos paralelos com 812 pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e valores de FEV 1 de 36% do valor preditivo normal, estes pacientes receberam duas inalações duas vezes ao dia de budesonida/formoterol ou placebo. Foram avaliados de acordo com a severidade das exacerbações, o FEV1, o pico de fluxo expiratório, os sintomas de DPOC e pelo questionário de qualidade de vida, além da necessidade de uso de β 2 de resgate. A combinação de budesonida/formoterol reduziu o número de exacerbações /pacientes/ano em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol isolado. O FEV1 aumentou em 15% quando comparado ao placebo e 9% quando comparado ao formoterol isolado, em relação a melhora do pico de fluxo expiratório, observou-se resultados melhores da combinação em detrimento às drogas isoladas e ao placebo, sendo que esta melhora se manteve durante os 12 meses do estudo para o grupo da combinação de budesonida/formoterol.

Reynolds, N.A. et al, Budesonide/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Drugs , 64(4):431-441,2004.
Szafranski,W. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Resp J , 21: 74-81,2003

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Alenia contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista β2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiper-reativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-β-hidroxi-budesonida e 16-Ω-hidroxi-prednisolona, são inferiores a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

Eliminação

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.
A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Morte relacionada à asma

O formoterol pertence à classe dos beta$_2$-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta$_2$-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando

comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

Dose recomendada
A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide "Posologia e modo de usar").

Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar por um período curto com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção.

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismo/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide "Reações adversas").

Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma
No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta$_2$-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta$_2$-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta$_2$-agonista de longa duração (LABA).
Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem. Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.

Exacerbações da asma
Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverá ser feito durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, um beta$_2$-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

Condições concomitantes
Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições:

Doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta$_2$-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

Hipopotassemia
Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta$_2$-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas"). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

Broncoespasmo paradoxal
Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.

Efeitos no crescimento
É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou "catch up" após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicamentos concomitantes
Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide "Interações medicamentosas".

Pacientes iniciando tratamento com esteroides
Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de esteroides
Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.

Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais
Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas").

Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide "Reações adversas").

As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar Alenia.

Via de administração incorreta
Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide "Posologia e modo de usar"). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Alenia não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade
- **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

- **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Alenia em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

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

- **Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide "Características Farmacológicas"). As mães em tratamento com Alenia não devem amamentar.

- **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Alenia na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

. Interações de maior gravidade:

Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.
Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista β2.

Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazina, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.
Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.
Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:

Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.
Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.
Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim.
Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:

Medicamento: amiodarona.
Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

. Interação de gravidade moderada:

Alimento: *grapefruit* (toranja).
Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Cápsula dura com tampa de coloração rosa escuro e corpo incolor, preenchida parcialmente com pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Forma de administração
Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 4 anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerocaps disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:
- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide "Advertências e precauções").

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas de Alenia com o inalador:
Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de Alenia com o inalador Aerocaps.
As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de Alenia.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/200 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Não engolir as cápsulas. Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Modo de usar:
1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.

10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.

11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa.

Figura 1

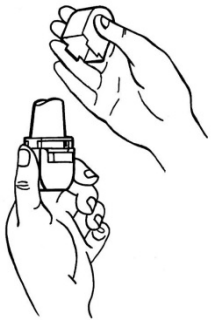


Figura 2



Figura 3

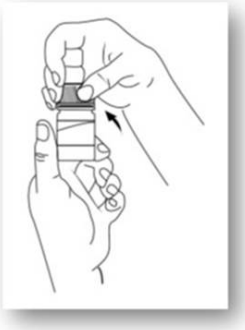


Figura 4

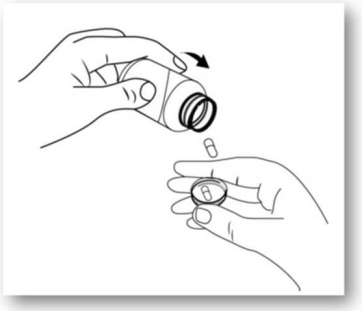


Figura 5



Figura 6



Figura 7

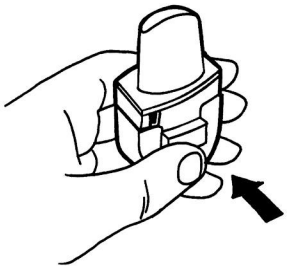


Figura 8



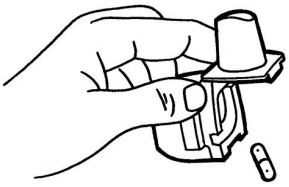
Figura 9



Figura 10



Figura 11



Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.
Observação: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dúvidas/ Como evitar dificuldades
1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?
As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:
- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da luz e umidade.

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?
Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?
Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se o botão ficar preso?
Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?
- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?
- Use um pano seco ou uma escova macia.

- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

Posologia
Quanto utilizar de Alenia
Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Terapia de Manutenção Regular
Doses recomendadas

Asma:
Crianças (a partir de 4 anos de idade): inalar de 1 cápsula, uma vez ao dia (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida).

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade):
Dose de manutenção: inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas, totalizando 24 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida.
Dose de alívio (resgate) na exacerbação: durante uma exacerbação da asma, doses adicionais podem ser temporariamente utilizadas, até um máximo de 8 ~~4~~ cápsulas inaladas por dia, conforme orientação médica, totalizando 48 mcg de formoterol e 1600 mcg de budesonida ao dia.

DPOC:
Adultos (a partir de 18 anos de idade): 2 inalações duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida)), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Dose máxima diária de 4 inalações.

Informações Gerais: os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Populações especiais
- Insuficiência renal

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

- Insuficiência hepática

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

fumarato de formoterol di-hidratado

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento
As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, *rash*
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):
As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.
As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos
Angina *pectoris*, arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Rash
Laboratoriais
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Descrição dos eventos adversos selecionados:

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).
Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).
Para recomendações do tratamento, vide "Posologia e modo de usar" e "Advertências e precauções".

budesonida

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento
As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), incluindo casos isolados.

Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida

Distúrbios endócrinos	
Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
Distúrbios oculares	
Raros:	Catarata, glaucoma.
Distúrbios do sistema imunológico	
Raros:	Reações de hipersensibilidade, *rash*, urticária, angioedema, prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida)
As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida

Distúrbios psiquiátricos
Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).
Distúrbios do sistema imunológico
Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

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

10. SUPERDOSE
Sintoma
A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Tratamento
Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS 1.0573.0566.

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

ALENIA

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
12/400 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 12/400 mcg

fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 15 ou 60 cápsulas inalatórias de Alenia 12/400 mcg com inalador.

Embalagens refis contendo 15 ou 60 cápsulas inalatórias de Alenia 12/400 mcg.

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Alenia 12/400 mcg contém:
fumarato de formoterol di-hidratado.....12 mcg
budesonida ..... 400 mcg
Excipiente: lactose monoidratada

Atenção: em cada inalação de Alenia 12/400 mcg a dose medida de 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 9,0 mcg e a dose medida de 400 mcg de budesonida equivale à dose liberada de 320 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e "quando necessário" beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Bronquite obstrutiva crônica, na qual a terapia com um corticosteroide inalatório (ICS), associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA) está indicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 2012, Andrade Lima e cols publicaram um estudo para avaliar a equivalência farmacêutica da associação fixa em cápsula única de budesonida e fumarato de formoterol dispensada através do dispositivo Aerocaps frente a combinação de budesonida e formoterol em duas cápsulas distintas administrada através do dispositivo Aerolizer. Os resultados demonstraram que ambas as associações são bastante semelhantes quanto ao teor de princípio ativo e uniformidade das doses liberadas. Os diâmetros aerodinâmicos também foram apropriados ao uso para cada um dos dispositivos inalatórios utilizados.

Também em 2012, visando avaliar a segurança e eficácia da associação fixa, em cápsula única, da associação de budesonida e formoterol, Stirbulov e cols publicaram um estudo clínico de fase III, randomizado, duplo-cego multicêntrico e de grupos paralelos para comparar a segurança e eficácia de curto prazo da formulação em pó de budesonida 400 mg associada ao formoterol 12 mg dispensada através do dispositivo Aerocaps frente a budesonida 400 mg, também em pó, administrada duas vezes ao dia durante 12 semanas. Foram incluídos e randomizados 181 pacientes asmáticos não controlados em quatros centros de pesquisa brasileiros. A idade dos participantes variou de 18 a 77 anos. O grupo tratado com a associação, quando comparado ao grupo budesonida isolado, teve uma melhora significativa no VEF_1(0,12L vs 0,02 L; p = 0,0129) e no PFE matinal (30,2 L/min vs. 6,3L/min; p = 0,0004). Demonstrou-se ainda uma boa tolerabilidade e segurança comprovadas pela baixa frequência de eventos adversos.

ANDRADE-LIMA, M.; PEREIRA, L.F.F.; FERNANDES, A.L.G. Equivalência farmacêutica da formulação combinada de budesonida e formoterol em cápsula única com dispositivo inalador de pó. J Bras Pneumol, v. 38, n. 6, p. 748-756, 2012.

STIRBULOV, R., et al. Avaliação da eficácia e segurança da associação de budesonida e formoterol em dose fixa e cápsula única no tratamento de asma não controlada: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado. v.38, n.4, p. 437-437, 2012.

JONES, P.W., et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis, v. 145, p. 1321-1327, 1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Alenia contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista β2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiper-reativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas
Absorção
Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo
A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-β-hidroxi-budesonida e 16-Ω-hidroxi-prednisolona, são inferiores a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

Eliminação
A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.
A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.
A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.
Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Morte relacionada à asma
O formoterol pertence à classe dos beta$_2$-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta$_2$-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

Dose recomendada
A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide "Posologia e modo de usar").

Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar por um período curto com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção.

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismo/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide "Reações adversas").

Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma
No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta$_2$-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta$_2$-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta$_2$-agonista de longa duração (LABA).
Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem. Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.

Exacerbações da asma
Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverá ser feito durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, um beta$_2$-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

Condições concomitantes
Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições:

Doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta$_2$-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

Hipopotassemia
Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta$_2$-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas"). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

Broncoespasmo paradoxal
Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.

Efeitos no crescimento
É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou "catch up" após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicamentos concomitantes
Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide "Interações medicamentosas".

Pacientes iniciando tratamento com esteroides
Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de esteroides
Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.

Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais
Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide "Posologia e modo de usar" e "Reações adversas").

Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide "Reações adversas").

As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar Alenia.

Via de administração incorreta
Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide "Posologia e modo de usar"). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Alenia não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade
- **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

- **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Alenia em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

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

- **Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide "Características Farmacológicas"). As mães em tratamento com Alenia não devem amamentar.

- **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Alenia na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

- **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

. Interações de maior gravidade:
Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.
Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista β2.

Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazina, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.
Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.
Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:
Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.
Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.
Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim.
Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:
Medicamento: amiodarona.
Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO
. Interação de gravidade moderada:
Alimento: *grapefruit* (toranja)
Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Cápsula dura, com tampa de coloração lilás e corpo incolor, preenchida parcialmente com pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Forma de administração
Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 6 anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerocaps disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:
- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide "Advertências e precauções").

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas de Alenia com o inalador:
Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de Alenia com o inalador Aerocaps.
As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de Alenia.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Atenção: em cada inalação de Alenia 12/400 mcg a dose medida de 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 9,0 mcg e a dose medida de 400 mcg de budesonida equivale à dose liberada de 320 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Não engolir as cápsulas. Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Modo de usar:
1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.
10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.

11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa.

Figura 1

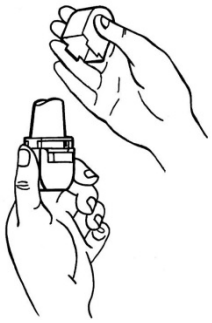


Figura 2



Figura 3

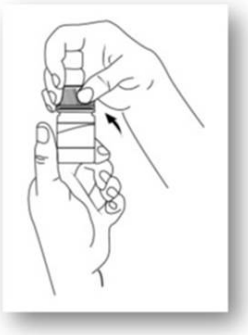


Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

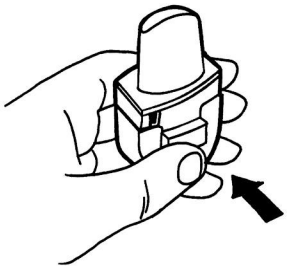


Figura 8



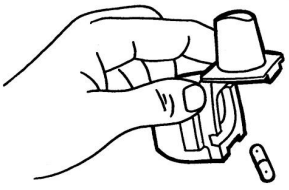
Figura 9



Figura 10



Figura 11



Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.
Obs.: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dúvidas/ Como evitar dificuldades
1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?
As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:
- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da luz e umidade.

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?
Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?
Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se o botão ficar preso?
Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?
- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?
- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

Posologia

Quanto utilizar de Alenia

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Terapia de Manutenção Regular

Doses recomendadas:

Asma:

Para uso inalatório em adultos e crianças acima de 6 anos de idade

Crianças (a partir de 6 anos de idade): 1 inalação uma a duas vezes ao dia num total de 12 a 24 mcg de formoterol e 400 a 800mcg de budesonida ao dia.

Adultos (a partir de 18 anos de idade): 1 inalação, uma ou duas vezes ao dia num total de 12 a 24 mcg de formoterol e 400 a 800 mcg de budesonida. Em alguns casos, pode ser necessário um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia, como dose de manutenção ou temporariamente durante uma piora da asma, porém se a piora clínica persistir é recomendável uma nova avaliação médica.

Adolescentes (12-17 anos de idade): 1 inalação, uma ou duas vezes ao dia, num total de 12 a 24 mcg de formoterol e 400 a 800mcg de budesonida. Durante uma piora da asma, a dose de manutenção pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia, porém se a piora clínica persistir é recomendável uma nova avaliação médica.

DPOC:

Adultos (a partir de 18 anos de idade): 1 inalação, duas vezes ao dia, totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Dose máxima diária: 2 inalações.

Informações Gerais: os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

- Insuficiência hepática

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

- Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, *rash*
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos
Angina *pectoris*, arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Rash
Laboratoriais
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Descrição dos eventos adversos selecionados:

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).
Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

budesonida
Tabela resumo das reações adversas ao medicamento
As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), incluindo casos isolados.

Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida

Distúrbios endócrinos	
Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
Distúrbios oculares	
Raros:	Catarata, glaucoma.
Distúrbios do sistema imunológico	
Raros:	Reações de hipersensibilidade, *rash*, urticária, angioedema, prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):
As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida

Distúrbios psiquiátricos
Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).
Distúrbios do sistema imunológico
Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

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

10. SUPERDOSE

Sintoma

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Tratamento

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS 1.0573.0566.

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/07/2021	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	11/06/2021	2254907/21-2.	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	-	**VP** DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 6 mcg + 100 mcg 6 mcg + 200 mcg 12 mcg + 400 mcg
20/07/2020	2361262/20-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	2134618/19-6	11315-Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	06/07/2020	**VP** 6. Como devo usar este medicamento? **VPS** 8. Posologia e modo de usar.	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 6 mcg + 100 mcg 6 mcg + 200 mcg
18/04/2019	0353159/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2018	0939878/18-3	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	14/01/2019	**VP** III – Dizeres Legais **VPS** 9. Reações adversas III – Dizeres Legais	VP/VPS	. Cápsulas duras com pó para inalação 6 mcg + 100 mcg 6 mcg + 200 mcg 12 mcg + 400 mcg
05/02/2018	0095151/18-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2018	-	n/A	n/A	Incluir e atualizar as ilustrações referentes ao modo de uso. Excluir frase de conservação de capsulas.	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 6 mcg + 100 mcg 6 mcg + 200 mcg

30/06/2016	0512494/14-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/A	n/A	n/A	n/A	Todos os itens: para adequação de texto de bula de acordo com a RDC 47/09 para as concentrações de Alenia 6/100 mcg e 6/200 mcg.	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 6 mcg + 100 mcg 6 mcg + 200 mcg
09/05/2016	1712965/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/A	n/A	n/A	n/A	Para inclusão inicial de texto de bula referente à concentração 12/400 mcg, para adequação da bula de acordo com a RDC 47/09.	VP/VPS	. Cápsulas duras com pó para inalação 6 mcg + 100 mcg 6 mcg + 200 mcg 12 mcg + 400 mcg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Alenia					
Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.676160/2018-11	**Categoria Regulatória**	Novo	**Data do registro**	14/01/2019
Nome Comercial	Alenia	**Registro**	105730566	**Vencimento do registro**	09/2028
Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado, BUDESONIDA, fumarato de formoterol diidratado			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIASMATICOS			**ATC**	ANTIASMATICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ATIVA	1057305660011	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 + INAL ATIVA	1057305660021	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1057305660038	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 + INAL ATIVA	1057305660046	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

5	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1057305660054	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	6 MCG + 100 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL ATIVA	1057305660062	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/100
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ATIVA	1057305660070	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200

Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 + INAL ATIVA	1057305660089	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1057305660097	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 + INAL ATIVA	1057305660100	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos

Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1057305660119	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Institucional Comercial
Tarja	Vermelha

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	6 MCG + 200 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL ATIVA	1057305660127	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol diidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	ALENIA 6/200
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 4 anos
Destinação	Institucional Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ATIVA	1057305660135	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 6 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

14	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 + INAL ATIVA	1057305660143	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 6 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1057305660151	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 6 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 + INAL ATIVA	1057305660161	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 6 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1057305660178	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 6 anos
Destinação	Institucional Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	12 MCG + 400 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 + INAL ATIVA	1057305660186	CAPSULA GELATINOSA DURA COM PO PARA INALAÇAO	14/01/2019	18 meses

Princípio Ativo	fumarato de formoterol di-hidratado BUDESONIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO (+ INALADOR AEROCAPS) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Acessório - INALADOR 1 Unidade(s)

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	INALATÓRIA POR VIA ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 6 anos
Destinação	Institucional Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

FORMOCAPS

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas

12 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMOCAPS
fumarato de formoterol di-hidratado

APRESENTAÇÕES
Cápsulas de 12 mcg: embalagem contendo 30 cápsulas com inalador.
Cápsulas de 12 mcg: embalagem contendo 30 cápsulas (refil).

USO INALATÓRIO ORAL
USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de Formocaps contém:
fumarato de formoterol di-hidratado.....12 mcg
Excipiente: lactose monoidratada

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com asma como terapia adicional aos corticosteroides inalatórios (ICS) (vide "Advertências e Precauções").
- Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício.
- Profilaxia e tratamento de broncoconstrição em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) reversível ou irreversível, incluindo bronquite crônica e enfisema. O formoterol mostrou aumentar a qualidade de vida nos pacientes com DPOC.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma
Vinte e sete ensaios clínicos internos em uma ampla faixa de idades incluíram populações pediátricas, de adultos e de idosos. Ensaios clínicos bem controlados demonstraram a superioridade do formoterol em relação ao placebo e salbutamol no tratamento da asma, com um intervalo de tempo de tratamento de 1 dia (dose única) a 12 semanas. Além disso, quatro estudos clínicos abertos de acompanhamento incluindo as populações pediátricas, de adultos e de idosos desses estudos anteriores foram realizados demonstrando eficácia e perfil de segurança aceitáveis de fumarato de formoterol di-hidratado por mais 12 meses de tratamento. Abaixo estão descritos três dos grandes ensaios clínicos que apoiaram a indicação de formoterol para asma em crianças, adultos e idosos, respectivamente.

O estudo DP/PD2 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 12 semanas, de grupos paralelos, que avaliou formoterol pó 12 mcg e 24 mcg por dia *versus* salbutamol pó 1200 mcg, diariamente, em 219 crianças com asma (5 a 13 anos de idade). O estudo concluiu que o formoterol pó 12 mcg, duas vezes ao dia, administrado na forma de cápsulas com pó para inalação através do inalador tem efeito broncodilatador superior quando comparado com salbutamol pó 400 mcg, três vezes ao dia, após 12 semanas de terapia, conforme avaliado pelo pico de fluxo expiratório (PEFR). Em relação à segurança, o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi ligeiramente melhor tolerado que salbutamol 400 mcg, três vezes ao dia ou sobre formoterol 6 mcg, duas vezes ao dia, durante 3 meses de tratamento.

O estudo DP/RD1 foi um estudo placebo-controlado, multicêntrico, duplo-cego, entre pacientes que comparou doses múltiplas de 12 mcg de formoterol pó com doses múltiplas de 400 mcg de salbutamol pó em 304 pacientes (19 a 72 anos de idade) com asma, durante um período de 12 semanas de tratamento ativo. O estudo concluiu que o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior, tanto ao salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia quanto ao placebo com relação à variável de desfecho primário (PEFR pela manhã, antes da inalação). Em relação à segurança, o formoterol 12 mcg, duas vezes ao dia, foi igualmente bem tolerado como o salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia ou o placebo, durante 3 meses de tratamento.

O estudo DP/RD3 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, que comparou a eficácia e tolerabilidade de 3 meses de formoterol pó para inalação 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia e salbutamol 400 mcg pó, quatro vezes ao dia, em 262 pacientes idosos (64 a 82 anos de idade) com asma. O estudo concluiu que o formoterol 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia, foi estatisticamente superior ao salbutamol 400 mcg, quatro vezes ao dia, com relação à variável de desfecho primário (PEFR pela manhã, antes da inalação) ao longo de 3 meses. Em relação à segurança, o formoterol foi ligeiramente melhor tolerado que o salbutamol.

Profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercícios

Quatro estudos clínicos foram realizados com formoterol em pacientes tratados para a profilaxia de broncoespasmo induzido por exercício e dois estudos foram realizados em pacientes para a profilaxia de broncoespasmo induzido por alérgeno inalado. Os três estudos principais que suportam a indicação de Formocaps na profilaxia do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, ar frio ou exercício são descritos abaixo.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida pelo exercício**

Um estudo cruzado com 4 braços, de dose única, randomizado, duplo-cego, duplo-simulado comparou formoterol 12 mcg e 24 mcg cápsulas com pó para inalação, 180 mcg de albuterol com inalador dosimétrico *versus* placebo em 17 pacientes (13-50 anos de idade) para a prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício. O estudo concluiu que uma única dose de formoterol 12 mcg ou 24 mcg proporciona uma proteção significativamente maior contra a broncoconstrição induzida pelo exercício, conforme avaliado pelo VEF_1 em comparação com placebo, 15 minutos e 4, 8 e 12 horas após a dosagem. Ambas as doses de formoterol proporcionaram proteção significativamente maior do que o albuterol em 4, 8 e 12 horas após a dose. Nenhuma diferença significativa na eficácia foi identificada entre formoterol
12 mcg e 24 mcg. Houve menos eventos adversos relatados com o formoterol 24 mcg.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida por alérgenos**

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, intrapaciente, avaliou a eficácia e a tolerabilidade de uma dose única de formoterol inalado 24 mcg na proteção da broncoconstrição induzida por alérgenos em 24 pacientes (17 a 40 anos de idade) com asma, avaliada entre 3 e 32 horas após a inalação do medicamento do estudo. O estudo concluiu que o formoterol levou a uma proteção significativa e duradoura da broncoconstrição induzida pelo alérgeno, conforme avaliado pelo VEF_1. Em relação à segurança, o formoterol teve um perfil de tolerabilidade excelente.

- **Profilaxia da broncoconstrição induzida pelo ar frio**

Em um estudo controlado, a duração do efeito do formoterol inalado (24 mcg) foi comparada com a do placebo e de albuterol (200 mcg) em 12 pacientes asmáticos adultos que foram submetidos a testes de hiperventilação com ar seco frio (- 20 ° C) em 4 dias de estudo. No dia controle, eles foram submetidos a quatro testes de hiperventilação para assegurar a estabilidade funcional. Nos 3 dias remanescentes após o primeiro teste de hiperventilação, eles inalaram placebo, albuterol e formoterol em estudo randomizado e duplo-cego. O teste de hiperventilação foi repetido em 1, 4, e 8 horas e, se o efeito de bloqueio ainda estava presente, 12 e 24 h após o medicamento ter sido administrado. O estudo concluiu que a proteção contra a broncoconstrição, conforme avaliado pelo VEF_1, induzida pela hiperventilação de ar não condicionado em indivíduos asmáticos é significativamente mais prolongada após o uso de formoterol do que após o uso de albuterol.

DPOC

Dois grandes estudos controlados, multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, foram realizados na população-alvo de pacientes com DPOC (estudos 25827 02 056 e 25827 02 058). Ambos foram placebo controlados e incluíram um braço comparador ativo. O objetivo primário em ambos os ensaios foi avaliar a eficácia de formoterol 12 mcg e 24 mcg, duas vezes ao dia, administrado pelo inalador em comparação com o placebo.
Em ambos os ensaios foi feita uma análise mais aprofundada de pacientes classificados como "reversível" ou "irreversível", em uma linha de base fundamentada em um ponto de corte de 15% de aumento no VEF_1, 30 minutos após a inalação de 200 mcg salbutamol. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham DPOC reversível em ambos os ensaios.

O estudo 25827 02 056 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, entre pacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 e 24 mcg, duas vezes ao dia) com placebo e brometo de ipratrópio MDI (40 mcg, quatro vezes ao dia) por 12 semanas em 698 pacientes (40 a 87 anos de idade) com DPOC. O estudo concluiu que o fumarato de formoterol (12 e 24 mcg, duas vezes ao dia) produziu melhoras estatisticamente e clinicamente significativas na função pulmonar, conforme medido pela área sob a curva de VEF1, quando comparado com o placebo, após 12 semanas de tratamento. O fumarato de formoterol também melhorou a qualidade de vida dos pacientes e foi mais eficaz do que o brometo de ipratrópio (40 mcg, quatro vezes ao dia) com tolerabilidade satisfatória similar.

O estudo 25827 02 058 foi um ensaio randomizado, entre pacientes que comparou duas doses de fumarato de formoterol pó para inalação (12 mcg, duas vezes ao dia e 24 mcg, duas vezes ao dia) com placebo (duplo-cego) e com teofilina de liberação lenta por via oral (200-400 mg), em doses individuais com base nos níveis séricos (aberto), cada um administrado duas vezes por dia durante um ano em 725 pacientes (34 a 88 anos de idade) com DPOC. O estudo concluiu que fumarato de formoterol, ambos, 24 mcg e 12 mcg, duas vezes ao dia produziram melhoras clinicamente e estatisticamente significativas na função pulmonar, conforme medido pela área sob a curva de VEF, quando comparado com o placebo, após 12 semanas de tratamento. O fumarato de formoterol também melhorou a qualidade de vida dos pacientes e foi mais eficaz do que a teofilina, com tolerabilidade superior.

Referências Bibliográficas

Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Asthma-Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012.
Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Prophylaxis of bronchospasm induced by inhaled allergens, cold air, or exercise –Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012.
Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – COPD-Clinical sections. Novartis. 24-Oct-2012.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agonista seletivo beta$_2$-adrenérgico, **código ATC:** R03AC13.

Farmacodinâmica O mecanismo de ação e a farmacodinâmica do formoterol são de um potente estimulante seletivo beta$_2$-adrenérgico.
Exerce efeito broncodilatador em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito inicia-se rapidamente (em 1 a 3 minutos), permanecendo ainda significativo 12 horas após a inalação. Com as doses terapêuticas, os efeitos cardiovasculares são pequenos e ocorrem apenas ocasionalmente.
O formoterol inibe a liberação de histamina e dos leucotrienos do pulmão humano sensibilizado passivamente. Algumas propriedades anti-inflamatórias, tais como inibição de edema e do acúmulo de células inflamatórias, têm sido observadas em experimentos com animais.
Estudos *in vitro* em traqueia de cobaia indicaram que o formoterol racêmico e seus enantiômeros (R,R)- e (S,S)- são adrenoreceptores beta2-agonistas altamente seletivos. O enantiômero (S,S)- foi 800 a 1.000 vezes menos potente que o enantiômero (R,R)- e não afetou a atividade deste no músculo liso da traqueia. Nenhuma base farmacológica para o uso de um dos dois enantiômeros em preferência à mistura racêmica foi demonstrada.
No homem, tem-se demonstrado que o formoterol é eficaz na prevenção do broncoespasmo induzido por alérgenos inalados, exercícios, ar frio, histamina ou metacolina.
O formoterol administrado pelo inalador, em doses de 12 microgramas e 24 microgramas duas vezes ao dia, mostrou objetivamente fornecer um rápido início da broncodilatação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estável, a qual foi mantida por no mínimo 12 horas e foi acompanhada por uma melhora subjetiva em termos de qualidade de vida, usando-se o *"Saint George's Respiratory Questionnaire"*.

Farmacocinética
Formocaps tem uma faixa de dose terapêutica de 12 a 24 microgramas, duas vezes ao dia. Dados de farmacocinética plasmática do formoterol foram coletados em voluntários sadios após inalação de doses mais altas que as recomendadas e em pacientes com DPOC após inalação de doses terapêuticas. A excreção urinária de formoterol inalterado, utilizada como indicador indireto da exposição sistêmica, corresponde com os dados de disposição do fármaco no plasma. As meias-vidas de eliminação calculadas para urina e plasma são similares.

- Absorção

Após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado por voluntários sadios, o formoterol foi rapidamente absorvido para o plasma, atingindo a concentração máxima de 266 pmol/L em 5 min após a inalação. Em pacientes com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol, duas vezes ao dia, a média da concentração plasmática de formoterol estendeu-se entre 11,5 e 25,7 pmol/L e 23,3 e 50,3 pmol/L, respectivamente, 10 min, 2 horas e 6 horas após a inalação.
Estudos investigativos da excreção urinária cumulativa de formoterol e/ou seus enantiômeros (R, R)- e (S, S)- mostraram que a quantidade de formoterol disponível na circulação aumenta em proporção à dose inalada (12 a 96 microgramas).
Após inalação de 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, duas vezes ao dia durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 63 e 73% (última vs. primeira dose) em pacientes com asma, e entre 19 e 38% em pacientes com DPOC. Isto sugere um acúmulo limitado de formoterol no plasma com doses múltiplas. Não houve acúmulo relativo de um enantiômero em relação ao outro após doses repetidas.
Como relatado para outros fármacos inalados, é provável que a maioria do formoterol administrado pelo inalador seja ingerida e, em seguida, absorvido pelo trato gastrintestinal. Quando 80 microgramas de fumarato de formoterol dihidratado ^{3}H-marcado foi administrado oralmente a 2 voluntários sadios, pelo menos 65% do fármaco foi absorvido.

- Distribuição

A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas foi de 61 a 64%, e a ligação à albumina humana sérica foi 34%.
Não há saturação dos sítios de ligação na faixa de concentração atingida com doses terapêuticas.

- Biotransformação/ Metabolismo

O formoterol é eliminado principalmente pelo metabolismo, sendo a glicuronidação direta a principal via de biotransformação. A O-demetilação seguida de glicuronidação é outra via. Outras vias de menor importância envolvem sulfato conjugação do formoterol e deformilação seguida de sulfato conjugação. Isoenzimas múltiplas catalisam a glicuronidação (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e O-demetilação (CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) do formoterol, sugerindo um baixo potencial para interações fármaco-fármaco, apesar da inibição de uma isoenzima específica envolvida no metabolismo do formoterol. O formoterol não inibe isoenzimas do citocromo P450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

- Eliminação

Em pacientes asmáticos e com DPOC tratados por 12 semanas com 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol, duas vezes por dia, aproximadamente 10% e 7% da dose de formoterol inalterado é recuperado na urina, respectivamente. Os enantiômeros (R, R)- e (S, S)- contabilizaram, respectivamente, 40% e 60% da recuperação urinária de formoterol inalterado, após doses únicas (12 a 120 microgramas) em voluntários sadios e após doses únicas e repetidas em pacientes com asma.
O fármaco e seus metabólitos foram completamente eliminados do organismo sendo aproximadamente dois terços de uma dose oral excretada na urina e um terço nas fezes. O *clearance* (depuração) renal de formoterol do sangue foi de 150 mL/min.
Em voluntários sadios, a meia-vida de eliminação terminal do formoterol no plasma, após inalação de uma dose única de 120 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, foi 10 horas e as meias-vidas de eliminação terminal dos enantiômeros (R, R)- e (S, S)-, como derivados das taxas de excreção urinária, foram 13,9 e 12,3 horas, respectivamente.

Populações especiais

- **Efeito do gênero:** após correção do peso corpóreo, a farmacocinética de formoterol não diferiu significativamente entre homens e mulheres.
- **Pacientes idosos:** a farmacocinética de formoterol não foi estudada na população de idosos.
- **Crianças:** em um estudo em crianças entre 5 e 12 anos de idade com asma, nas quais se administrou 12 ou 24 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, duas vezes ao dia por inalação, durante 12 semanas, a excreção urinária de formoterol inalterado aumentou entre 18 e 84%, quando comparado a quantidades medidas após a primeira dose. Acúmulo em crianças não excedeu ao dos adultos, onde o aumento foi entre 63 e 73% (vide acima). Nas crianças estudadas, aproximadamente 6% da dose foi recuperada como formoterol inalterado na urina.

- **Pacientes com insuficiência hepática/renal:** a farmacocinética de formoterol não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Dados de segurança pré-clínicos

- **Mutagenicidade**

Foram conduzidos testes de mutagenicidade cobrindo uma ampla faixa de parâmetros. Não foi encontrado efeito genotóxico em qualquer dos testes efetuados *in vitro* ou *in vivo*.

- **Carcinogenicidade**

Estudos de dois anos em ratos e camundongos não indicaram qualquer potencial carcinogênico.
Camundongos machos tratados com níveis de dosagem bastante altos demonstraram uma incidência ligeiramente maior de tumor benigno de célula subcapsular adrenal. Entretanto, o mesmo não foi observado em um segundo estudo de alimentação para camundongos, no qual alterações patológicas com altas doses consistiram em um aumento da incidência de ambos os tumores benignos de músculo liso no trato genital das fêmeas e tumores de fígado em ambos os sexos. Tumores de músculo liso são efeitos conhecidos de beta-agonistas quando administrados em altas doses em roedores.
Dois estudos em ratos, com diferentes faixas de dosagem, demonstraram um aumento de leiomiomas mesovarianos. Esses neoplasmas benignos são tipicamente associados, em tratamentos prolongados de ratos, com altas dosagens de fármacos beta$_2$-adrenérgicos. Um aumento na incidência de cistos ovarianos e células tumorais benignas da teca e da granulosa foi também observado; são conhecidos os efeitos dos beta-agonistas em ovário de ratas, sendo os mesmos específicos de roedores. Alguns outros tipos de tumores observados no primeiro estudo com altas dosagens estavam de acordo com a incidência do histórico da população controle e não foram observados no ensaio de doses menores.
Nenhuma das incidências de tumores aumentou a uma extensão estatisticamente significativa na dose mais baixa do segundo estudo com ratos, dose esta que levou a uma exposição sistêmica 10 vezes maior do que a esperada com a dosagem máxima recomendada de formoterol em humanos.
Baseando-se nas conclusões dos estudos e na ausência de potencial mutagênico, conclui-se que o uso de formoterol em doses terapêuticas não apresenta risco carcinogênico.

- **Toxicidade sobre a reprodução**

Para fertilidade, reprodução e desenvolvimento de estudos de toxicologia, ver seção “Advertências e precauções – Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo”.

- Estudo de toxicidade juvenil

Em um estudo de toxicidade juvenil em ratos, o formoterol ((R, R) - enantiômero) causou atrofia tubular testicular, detritos espermáticos, oligospermia em epidídimos em machos a 3 mg/kg/dia [correspondendo a 1500 vezes, a dose máxima recomendada em humanos (MRHID) baseado na superfície de área corporal (BSA)].

4. CONTRAINDICAÇÕES

Formocaps é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao formoterol ou qualquer outro excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Formocaps cápsulas com pó para inalação deve ser utilizado com o inalador Aerocaps fornecido na embalagem.

- Morte relacionada à asma

O formoterol, substância ativa do Formocaps, pertence à classe dos agonistas beta$_2$- adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, um diferente beta$_2$-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes tratados com salmeterol (13/13.176) quando comparado com o grupo placebo (3/13.179).Não foram realizados estudos específicos para determinar se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o Formocaps.

- Dose recomendada

A dose recomendada de Formocaps deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

- Necessidade de tratamento anti-inflamatório na asma
No tratamento de pacientes com asma, use Formocaps um beta$_2$-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS) para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença claramente justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta$_2$-agonistas de longa duração.
Para crianças de 5 a 12 anos de idade, o tratamento combinado com um produto contendo um corticosteroide inalatório e um beta2-agonista de longa duração (LABA) é recomendado, exceto nos casos em que um corticosteroide inalatório e um beta$_2$-agonista de longa duração (LABA) forem necessários separadamente (vide "Posologia e Modo de Usar" e "Reações adversas").
Formocaps não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta$_2$-agonista de longa duração (LABA).
Quando este medicamento for prescrito, o paciente deve ser avaliado quanto à adequação do tratamento anti-inflamatório que estiver recebendo. Os pacientes devem ser alertados a manter o tratamento anti-inflamatório inalterado após a introdução de Formocaps, mesmo quando os sintomas melhorarem.
Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose deste medicamento. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de Formocaps deve ser usada.

- Exacerbações da asma
Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam este medicamento quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.
O médico deve reavaliar o tratamento da asma caso os sintomas persistam ou se o número de doses de Formocaps necessárias para o controle dos sintomas aumentar, pois geralmente indicam que a condição subjacente está deteriorada.
O tratamento com Formocaps não deve ser iniciado ou sua dose aumentada durante a exacerbação da asma. Este medicamento não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de um ataque agudo, um beta$_2$- agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piorar.

- Condições concomitantes
Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com Formocaps, quando coexistirem as seguintes condições: doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").
Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta$_2$-estimulantes, incluindo Formocaps, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

- Hipopotassemia
Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar do tratamento com beta$_2$-agonistas, incluindo Formocaps.
A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em pacientes com asma grave, já que a hipopotassemia pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas"). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorizados em tais situações.

- Broncoespasmo paradoxal
Assim como em outros tratamentos por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por tratamento alternativo.

- Via de administração incorreta
Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas de formoterol ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação Aerocaps. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com

o Aerocaps (vide “Posologia e Modo de Uso”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Formocaps não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Gravidez, lactação, homens e mulheres em potencial reprodutivo

• Gravidez
Não existem estudos adequados ou controlados em mulheres grávidas para informar o risco associado ao produto. Existem dados limitados quanto à utilização de formoterol em mulheres grávidas. Em estudos de reprodução animal, a administração oral de do fumarato de formoterol racemato em ratos resultou em fetotoxicidade em doses 30 vezes a mais que a dose máxima recomendada à inalação humana (MRHID) baseado na área de superfície do corpo (BSA), enquanto que em coelhos, nenhuma fototoxicidade foi observada com doses 20000 vezes a MRHID com base na BSA. Em estudos conduzidos por outra empresa, a administração oral de formoterol (R,R)-enantiomero em ratos e coelhos resultaram em teratogenicidade em 500 e 20000 vezes, respectivamente, a MRHID baseada na BSA. O uso de formoterol deve ser realizado durante a gravidez somente se o benefício superar os potenciais riscos ao feto.

• Considerações clínicas
• Trabalho de Parto e Parto

Como outros estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

• Dados em animais
Em estudos de desenvolvimento embriofetal, o racemato de formoterol foi administrado por via oral a ratos (0,2, 6 e 60 mg/kg/dia) e coelhos (0,2, 60 e 500 mg/kg/dia) durante o período de organogênese. Em ratos, ossificação retardada e diminuição do peso corporal fetal foram observados com 0,2 e 6 mg/kg/dia, respectivamente, correspondendo a 30 e 1000 vezes, o MRHID baseado em BSA. Em coelhos, a diminuição espontânea no número de corpos lúteos e locais de implantação foi observada em 500 mg/kg/dia (correspondendo a 166000 vezes o MRHID com base em BSA) e a dose sem efeito foi de 60 mg/kg/dia (correspondendo a 20000 vezes o MRHID com base no BSA).

Num estudo de desenvolvimento peri e pós-natal, ratas grávidas foram administradas por via oral com racemato de formoterol (0,2, 6 e 30 mg/kg/dia) desde o dia 17 de gestação até ao final da lactação. Natimortos, mortalidade neonatal e supressão do ganho de peso corporal foram observados na prole F_1 a 6 mg/kg/dia (correspondendo a 1000 vezes o MRHID com base na BSA). Esses efeitos também foram observados em um estudo de adoção de enfermagem em ratos (ver dados de animais em lactação). Nenhum efeito sobre os parâmetros reprodutivos e de desenvolvimento foi observado tanto na prole F_1 quanto na F_2.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal conduzidos por outra empresa, o formoterol ((R,R) - enantiômero) demonstrou ser teratogênico após administração oral a ratos e coelhos, mas não após inalação em ratos. Em um estudo combinado de fertilidade e reprodução, ratos machos e fêmeas foram tratados com formoterol ((R, R) – enantiômero oral (gavagem) por 9 semanas e por 2 semanas antes do acasalamento, respectivamente. O tratamento das fêmeas continuou durante o acasalamento, gravidez e lactação. Foram observados hérnia umbilical, efeitos embriocidas e aumento da perda de filhotes com doses de 3 mg/kg/dia (correspondendo a 500 vezes o MRHID baseado em BSA) e braquiggnatia, com doses de 15 mg/kg/dia (correspondendo a 2500 vezes o MRHID com base em BSA). Em coelhos,
cistos hepáticos subcapsulares observados em fetos indicaram teratogenicidade a 60 mg/kg/dia (correspondendo a 20.000 vezes o MRHID com base em BSA). No estudo de desenvolvimento embrio-fetal por inalação em ratos, nenhum efeito teratogênico foi observado até a dose máxima testada de 0,091 mg/kg/dia (15 vezes o MRHID com base em BSA).

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

• Lactação
Não se sabe se o formoterol é transferido para o leite materno. No entanto, o formoterol é transferido ao leite de ratas lactantes após administração oral. O desenvolvimento e benefícios da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade médica da mãe para o uso de Formocaps e qualquer potencial efeito adverso na amamentação por conta de Formocaps.

• Dados em animais
Em um estudo de adoção cruzada em ratos, o racemato de formoterol (6 mg/kg/dia) foi administrado por via oral desde o dia 17 de gestação até o dia 21 de lactação. Filhotes de mães tratadas com formoterol exibiram peso ao nascer significativamente reduzido, mas, quando amamentados por 14 dias por ratas controle, seus pesos corporais tornaram-se comparáveis aos dos controles. Quando os filhotes das ratas controle foram cruzados e amamentados pelas ratas tratadas com formoterol, observou-se uma diminuição no peso corporal evidente após 14 dias.

• Homens e mulheres com potencial reprodutivo
Não existem recomendações especiais para mulheres com potencial reprodutivo.

• Infertilidade
Não existem dados sobre o efeito do formoterol na fertilidade humana. Não foi observado nenhum comprometimento na fertilidade com racemato de formoterol quando administrado oralmente com 60 mg/kg/dia (correspondendo a 10000 vezes o MRHID baseado em BSA) em estudos realizados em ratos machos e fêmeas. A administração oral de formoterol–(R,R)–enantiomero causou uma diminuição na taxa de gravidez a 15 mg/kg/dia (correspondendo a 2500 vezes o MRHID com base no BSA) e foi atribuído a insuficiência da fertilidade masculina.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento contém lactose.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Formocaps, como outros beta$_2$-agonistas, deve ser administrado com cautela em pacientes tratados com fármacos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, macrolídeos, inibidores de monoaminoxidases e antidepressivos tricíclicos ou qualquer outro fármaco que prolongue o intervalo QTc, pois a ação dos agonistas adrenérgicos no sistema cardiovascular pode ser potencializada por estes agentes. Os fármacos que são conhecidos por prolongar o intervalo QTc tem um risco aumentado de arritmia ventricular (vide "Advertências e Precauções").

A administração concomitante de outros agentes simpatomiméticos pode potencializar os efeitos não desejados de Formocaps.
O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides ou diuréticos pode potencializar o possível efeito hipopotassêmico dos beta2-agonistas. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas em pacientes tratados com digitálicos (vide "Advertências e Precauções").
Existe um risco elevado de arritmias em pacientes recebendo anestesia concomitante com hidrocarbonetos halogenados.
Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir ou antagonizar o efeito de Formocaps. Portanto, este medicamento não deve ser administrado juntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (inclusive colírios), a não ser que existam razões que obriguem seu uso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar Formocaps em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da umidade.
O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

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

Características físicas e organolépticas:
Cápsula gelatinosa dura, com tampa azul-clara e corpo incolor, preenchida parcialmente com pó branco.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
Alvo populacional geral

Adultos

- **Asma**

Para tratamento de manutenção regular, inalação de 1 a 2 cápsulas (equivalente a 12 a 24 microgramas de formoterol), duas vezes ao dia. Formocaps deve ser prescrito apenas em adição a um corticosteroide inalatório.
A dose máxima de manutenção recomendada é 48 microgramas/dia.
Se necessário, 1 a 2 cápsulas, adicionalmente às requeridas para tratamento de manutenção, podem ser usadas por dia para o alívio de sintomas comuns desde que a máxima dose diária recomendada de 48 microgramas/dia não seja excedida. Entretanto, se a necessidade de dose adicional for mais do que ocasional (por ex.: em mais de dois dias por semana), nova consulta médica deve ser feita e o tratamento reavaliado, já que isso pode indicar uma deterioração da condição subjacente. Formocaps não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da crise de asma. No caso de uma crise de asma, um beta$_2$-agonista de curta duração deve ser utilizado (vide "Advertências e Precauções").

- **Profilaxia contra o broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido**

O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 microgramas) deve ser inalado, com pelo menos 15 minutos de antecedência ao exercício ou exposição. Em pacientes com histórico de broncoespasmo grave, a inalação de 2 cápsulas (24 microgramas) pode ser necessária como profilaxia.
Em pacientes com asma persistente, o uso de Formocaps para prevenção de broncoespasmo induzido por exercícios ou antes da exposição inevitável a um alérgeno conhecido, pode ser clinicamente indicado, no entanto, o tratamento para asma também deve incluir um corticosteroide inalatório (ICS).

- **Doença pulmonar obstrutiva crônica**

Para tratamento de manutenção regular, inalação de 1 a 2 cápsulas (12 a 24 microgramas), duas vezes ao dia.

Populações especiais

• Insuficiência renal
Formoterol não foi estudado em pacientes com insuficiência renal (vide "farmacocinética").

• Insuficiência hepática
Formoterol não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática (vide "farmacocinética").

Pacientes pediátricos (Crianças com 5 anos ou mais)
• Asma
Para tratamento de manutenção regular, inalação de uma cápsula (12 microgramas), duas vezes ao dia. Formocaps deve ser prescrito apenas em adição a um corticosteroide inalatório.
Para crianças de 5 a 12 anos de idade, o tratamento combinado com um produto contendo um corticosteroide inalatório e um beta2-agonista de longa duração (LABA) é recomendado, exceto nos casos em que um corticosteroide inalatório e um beta2-agonista de longa duração (LABA) forem necessários separadamente (vide "Advertências e Precauções").
A dose máxima recomendada é de 24 microgramas/dia.
Formocaps não deve ser usado para alívio dos sintomas agudos de um ataque de asma. No momento de um ataque agudo, um beta2-agonista de curta duração deve ser usado (vide "Advertências e Precauções").

• Profilaxia contra o broncoespasmo induzido por exercício ou antes de exposição inevitável a um alérgeno conhecido
O conteúdo de uma cápsula para inalação (12 microgramas) deve ser inalado com pelo menos 15 minutos de antecedência ao exercício ou exposição.
Em pacientes com asma persistente, o uso de Formocaps para prevenção de broncoespasmo induzido por exercícios ou antes da exposição inevitável a um alérgeno conhecido, pode ser clinicamente indicado, no entanto, o tratamento para asma também deve incluir um corticosteroide inalatório (ICS).
Formocaps não é recomendado para crianças abaixo de 5 anos de idade.

Adultos e crianças com 5 anos ou mais
O efeito broncodilatador de formoterol permanece significativo por 12 horas após a inalação. Portanto, na maioria dos casos, o tratamento de manutenção, duas vezes ao dia controlará a broncoconstrição associada com as condições crônicas, tanto de noite como de dia.

• Pacientes geriátricos (com 65 anos de idade ou mais)
A farmacocinética do formoterol não foi estudada em populações idosas (vide "Farmacocinética"). Os dados disponíveis a partir dos estudos clínicos conduzidos em pacientes idosos não sugerem que a dosagem deva ser diferente dos outros adultos (vide "Resultados de eficácia").

Método de administração
Para uso inalatório em adultos e em crianças 5 anos de idade ou mais.
As cápsulas com pó para inalação de Formocaps devem apenas ser utilizadas com o inalador fornecido na embalagem de Formocaps.
Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:
• Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
• Utilizar a cápsula somente com a inalador.
• Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide "Advertências e Precauções").

As instruções detalhadas do manuseio estão incluídas na bula presente na embalagem.

É importante que o paciente entenda que a cápsula gelatinosa pode se fragmentar e pequenos pedaços de gelatina podem alcançar a boca ou garganta após a inalação. A tendência de que isso ocorra é minimizada quando a cápsula não é perfurada mais do que uma vez. A cápsula feita de gelatina comestível não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser removidas do blíster apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas com o inalador:
Atenção: Não engolir as cápsulas. Usar exclusivamente para inalação.
Siga as instruções para aprender a utilizar as cápsulas de Formocaps com o inalador.
Este medicamento é utilizado no tratamento de doenças respiratórias; portanto, sua administração incorreta não produzirá o efeito desejado.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Modo de usar:
1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.

8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.
10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa.

Figura 1

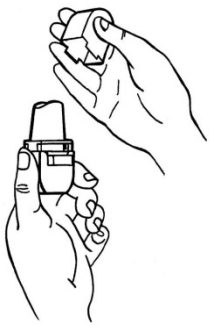


Figura 2



Figura 3

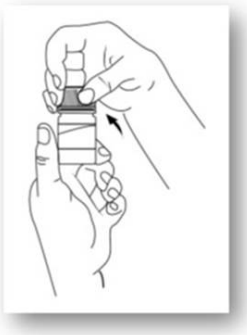


Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7

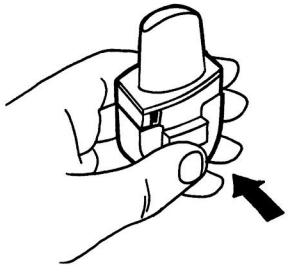


Figura 8



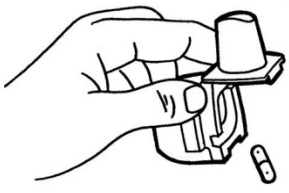
Figura 9



Figura 10



Figura 11



Importante: Lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Observação: A cápsula é feita de gelatina e pode partir-se em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e Limpeza do inalador: Para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica.
Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com duração de pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes a idade a partir de 12 anos ou mais, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).
Um estudo clínico subsequente para abordar esta observação com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas de formoterol. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com este medicamento que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado à do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).
Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”.

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido e erupção cutânea)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo e insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça e tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal e irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares e mialgia

Reações adversas da experiência de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):
As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência de pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas estão listadas na tabela abaixo (Tabela 2), em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida):

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos
Angina *pectoris*, arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular e taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Erupção cutânea
Laboratoriais
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

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

10. SUPERDOSE

Sintomas - A superdose com Formocaps provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, a saber: náusea, vômitos, cefaleia, tremor, sonolência, palpitações, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.
Tratamento - São indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0555

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/05/2021	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	28/04/2021	1625507/21-1.	11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 12 mcg
28/04/2021	1630595/21-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 12 mcg
11/04/2019	0328439/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	28/09/2018	0959767/18-1	1995 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro	24/12/2018	VP III – Dizeres Legais VPS 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 12 mcg

		RDC 60/12			(Incorporação de Empresa)				
03/08/2015	0683592/15-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de texto de bula	VP/VPS	Cápsulas duras com pó para inalação 12 mcg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FORMOCAPS

Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.689340/2018-54	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	24/12/2018
Nome Comercial	FORMOCAPS	**Registro**	105730555	**Vencimento do registro**	03/2028
Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			**ATC**	BRONCODILATADORE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	12 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1057305550011	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/12/2018	18 meses

Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	12 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 30 C/ INALADOR ATIVA	1057305550021	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/12/2018	18 meses

Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	12 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1057305550038	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/12/2018	18 meses

Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	12 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 60 C/ INALADOR ATIVA	1057305550046	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/12/2018	18 meses

Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	12 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 ATIVA	1057305550054	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/12/2018	18 meses

Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	12 MCG CAP DURA PO INAL CT FR PLAS OPC X 15 C/ INALADOR ATIVA	1057305550062	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/12/2018	18 meses

Princípio Ativo	FUMARATO DE FORMOTEROL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-

Apresentação fracionada	Não

gabapentina

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsulas duras
300 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

gabapentina
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
Cápsulas duras de 300 mg: embalagem com 30 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE (APENAS PARA TRATAMENTO DE EPILEPSIA)

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula contém:
gabapentina.....300 mg
Excipiente: estearato de magnésio.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia
A gabapentina é indicada como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade. A segurança e eficácia da monoterapia em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas (vide item 8 - Posologia e Modo de Usar – Pacientes adultos e pediátricos a partir de 12 anos de idade).
A gabapentina também é indicada como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e em crianças a partir de 12 anos de idade.

Dor neuropática
A gabapentina é indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos a partir de 18 anos de idade. A segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos não foi estabelecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Neuralgia pós-herpética
A gabapentina foi avaliada para o controle da neuralgia pós-herpética (NPH) em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com N=563 total de pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose de gabapentina (ITT) (Tabela 1). Os pacientes eram admitidos no estudo se continuassem sentindo dor por mais de 3 meses após a resolução da erupção cutânea por herpes zoster.

Tabela 1. Estudos controlados de NPH: duração, doses e número de pacientes

Estudo	Duração do estudo	gabapentina (mg/dia)[a] Dose-Alvo	Pacientes tratados com gabapentina	Pacientes tratados com placebo
1	8 semanas	3.600	113	116
2	7 semanas	1.800, 2.400	223	111
Total			336	227

[a] Dividido em 3 doses (3 vezes/dia)

Cada estudo incluiu uma fase duplo-cega de 7 ou 8 semanas de duração (3 ou 4 semanas de titulação e 4 semanas de dose fixa). Os pacientes iniciaram o tratamento com titulação até 900 mg/dia de gabapentina durante 3 dias. As doses foram então tituladas em aumentos de 600 a 1.200 mg/dia, a intervalos de 3 a 7 dias até a dose-alvo, por 3 a 4 semanas. Os pacientes registraram a dor em um diário por meio de uma escala numérica de gradação da dor de 11 pontos, variando de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Foi exigida para randomização uma pontuação média de dor durante a fase inicial de no mínimo 4. As análises foram conduzidas utilizando-se a população de intenção de tratamento (todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo).
Os dois estudos apresentaram diferenças significativas de eficácia em comparação ao placebo em todas as doses testadas.
Foi observada uma redução significativa nas pontuações médias semanais de dor durante a Semana 1 nos dois estudos e as diferenças significativas foram mantidas até o final do tratamento. Foram observados efeitos comparáveis em todos os braços ativos de tratamento. O modelo farmacocinético/ farmacodinâmico forneceu evidências de eficácia em todas as doses. As figuras 1 e 2 mostram a escala de intensidade de dor para os Estudos 1 e 2.

Figura 1. Média semanal da pontuação de dor (casos observados na população (ITT): Estudo 1

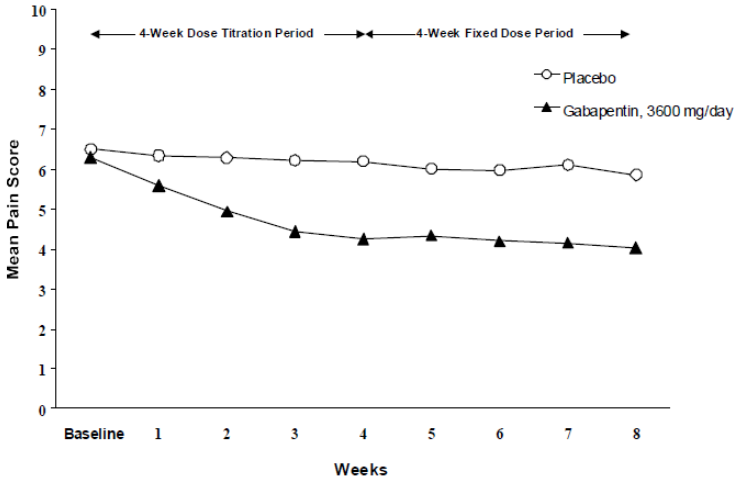
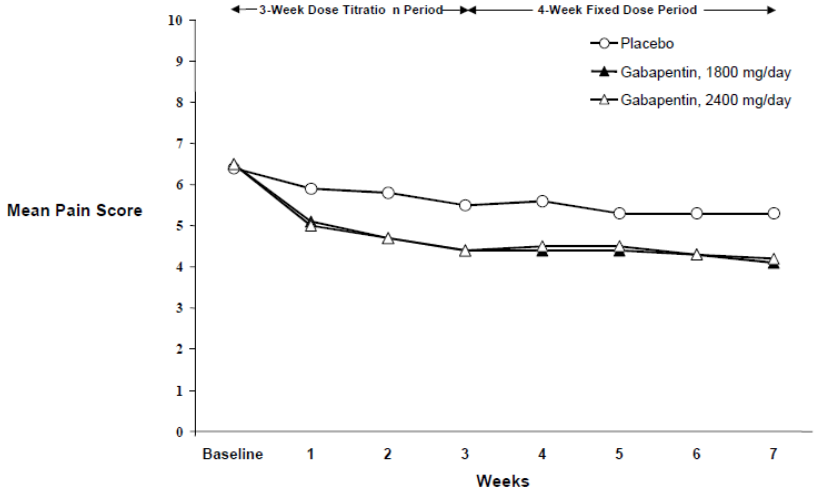
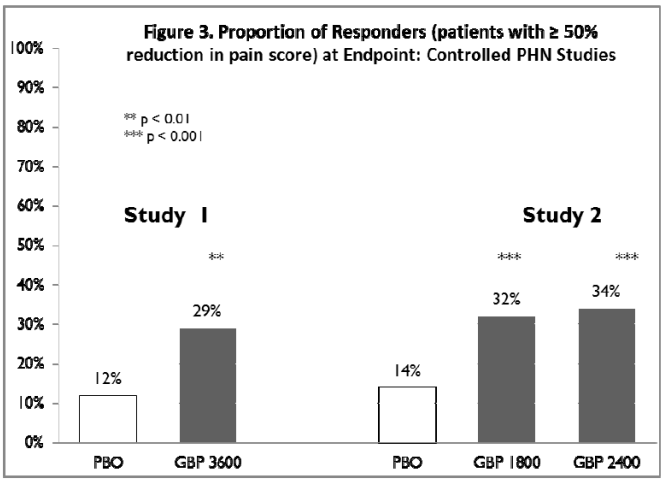


Figura 2. Média semanal da pontuação de dor (casos observados na população (ITT): Estudo 2



A proporção de pacientes que responderam ao tratamento (pacientes que relataram melhora de pelo menos 50% no desfecho da pontuação da dor em comparação com a fase inicial) foi calculada para cada estudo (Figura 3).

Figura 3. Proporção de respostas (pacientes com redução de pelo menos 50% na pontuação da dor) na visita final: estudos controlados NPH



Epilepsia

A eficácia de gabapentina como terapia adjuvante (em combinação a outros anticonvulsivantes) foi estabelecida em estudos multicêntricos, controlados por placebo, duplo-cegos, de grupos paralelos conduzidos em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 3 anos de idade) com crises parciais refratárias.

Evidências da eficácia foram obtidas em três estudos conduzidos em 705 pacientes (a partir de 12 anos de idade). Os pacientes admitidos nos estudos apresentavam história de pelo menos 4 crises parciais por mês apesar de receberem um ou mais fármacos anticonvulsivantes em níveis terapêuticos e foram avaliados com seus respectivos esquemas terapêuticos estabelecidos durante um período inicial de 12 semanas (6 semanas no estudo de pacientes pediátricos). Nos pacientes que continuaram a apresentar pelo menos 2 (ou 4 em alguns estudos) crises por mês, a gabapentina ou placebo foram então adicionados à terapia existente durante um período de tratamento de 12 semanas. A eficácia foi avaliada principalmente com base na porcentagem de pacientes com redução igual ou superior a 50% na frequência de crises com o tratamento em relação ao basal (“taxa de pacientes responsivos”) e uma medida derivada denominada razão de resposta, uma medida da

alteração definida como (T - B) / (T + B), em que B é a frequência de crises do paciente na fase inicial e T é a frequência de crises do paciente durante o tratamento. A razão de resposta distribui-se no intervalo de -1 a +1. O valor zero indica que não ocorreu alteração, ao passo que a eliminação completa das crises receberia um valor de -1 e, o aumento das taxas de crises receberia valores positivos. A razão de resposta de -0,33 corresponde a uma redução de 50% na frequência de crises. Os resultados apresentados a seguir são para todas as crises parciais na população de intenção de tratamento (todos os pacientes que receberam qualquer dose de tratamento) em cada estudo, a menos que indicado de outra forma.

Um estudo comparou gabapentina 1.200 mg/dia divididos em 3 doses ao dia com o placebo. A taxa de pacientes responsivos foi de 23% (14/61) no grupo que recebeu gabapentina e de 9% (6/66) no grupo que recebeu placebo.

A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. A razão de resposta também foi melhor no grupo gabapentina (-0,199) do que no grupo placebo (-0,044), uma diferença que também atingiu significância estatística.

Um segundo estudo comparou 1.200 mg/dia de gabapentina (N=101) divididos em três doses ao dia com o placebo (N=98). Grupos menores de doses adicionais de gabapentina (600 mg/dia, N=53; 1.800 mg/dia, N=54) também foram estudados para obter informações sobre a resposta à dose. A taxa de pacientes responsivos foi mais alta no grupo gabapentina 1.200 mg/dia (16%) do que no grupo placebo (8%), porém a diferença não foi estatisticamente significativa. A taxa de pacientes responsivos com 600 mg (17%) também não foi significativamente maior do que a do placebo, porém a taxa do grupo responsivo de 1.800 mg (26%) foi significativamente superior em relação ao grupo placebo. A razão de resposta foi melhor para o grupo gabapentina de 1.200 mg/dia (-0,103) do que para o placebo (-0,022); porém esta diferença também não foi significativa (p = 0,224). Foi observada resposta melhor nos grupos que recebiam gabapentina 600 mg/dia (- 0,105) e 1.800 mg/dia (-0,222) do que no que recebia 1.200 mg/dia, com o grupo de 1.800 mg/dia atingindo significância estatística em comparação ao placebo.

Um terceiro estudo comparou gabapentina 900 mg/dia divididos em 3 doses ao dia (N=111) e placebo (N=109).

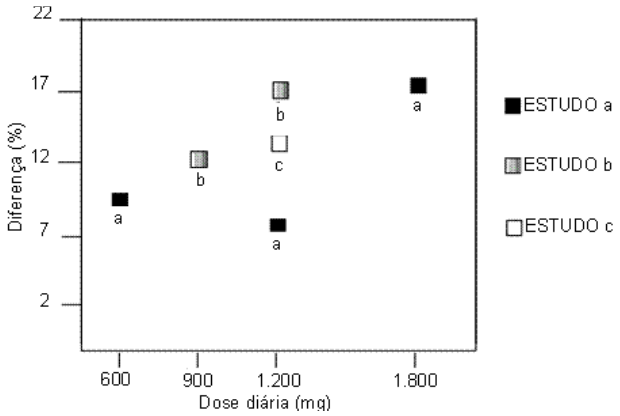
Um grupo adicional de gabapentina 1.200 mg/dia (N=52) forneceu dados de dose-resposta. Foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de pacientes responsivos para o grupo gabapentina com 900 mg/dia (22%) em comparação ao grupo placebo (10%). A razão de resposta também foi significativamente superior para o grupo gabapentina 900 mg/dia (-0,119) em comparação ao placebo (-0,027), assim como ocorreu no grupo gabapentina com 1.200 mg/dia (-0,184) em comparação ao placebo.

Também foram realizadas análises em cada estudo para examinar o efeito da gabapentina sobre a prevenção das crises tônico-clônicas generalizadas secundariamente. Os pacientes que apresentaram tais crises na fase inicial ou no período de tratamento nos três estudos controlados por placebo foram incluídos nestas análises. Houve várias comparações de razões de resposta que apresentaram vantagem estatisticamente significativa para a gabapentina em comparação ao placebo e tendências favoráveis para quase todas as comparações.

A análise de pacientes responsivos utilizando dados combinados dos três estudos e de todas as doses (N=162, gabapentina; N=89, placebo) também demonstrou uma vantagem significativa para gabapentina sobre o placebo na redução da frequência de crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas.

Em dois dos três estudos controlados, foi utilizada mais do que uma dose de gabapentina. Dentro de cada estudo, os resultados não apresentaram uma resposta consistentemente elevada em relação à dose. No entanto, observando os estudos, fica evidente uma tendência para o aumento da eficácia com o aumento da dose (ver Figura 4).

Figura 4. Taxa de pacientes responsivos recebendo gabapentina, expressa como uma diferença em relação à dose de placebo por estudo: estudos de terapia adjuvante em pacientes ≥ 12 anos apresentando crises parciais.



Na figura 4, está traçada a magnitude do efeito do tratamento, medida no eixo Y como a diferença na proporção de pacientes designados a receber gabapentina e placebo que atingiram redução igual ou superior a 50% na frequência de crises em relação à frequência inicial e à dose diária administrada de gabapentina (eixo X).

Embora não tenha sido realizada análise formal por sexo, as estimativas de resposta (razão de resposta) dos estudos clínicos (398 homens, 307 mulheres) indicam que não existem diferenças importantes relativas ao gênero dos pacientes. Não houve padrão consistente indicativo de que a idade apresentasse qualquer efeito sobre a resposta à gabapentina. Não houve número suficiente de pacientes de outras etnias além da caucasiana que possibilitasse uma comparação de eficácia entre os grupos étnicos.

Referência

Physicians' Desk Reference®. Medical Economics Company 2004; 58: 2559 – 2564.

2. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Dec 2;280(21):1837-42.

3. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain. 2001 Nov;94(2):215-24

4. US Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. Neurology. 1993 Nov;43(11):2292-8.

5. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. Epilepsia. 1994 Jul-Aug;35(4):795-801.

6. Morris GL.Gabapentin. Epilepsia 1999;40 Suppl 5:S63-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A gabapentina penetra rapidamente no cérebro e previne convulsões em uma série de modelos animais de epilepsia. A gabapentina não possui afinidade pelos receptores GABA-A ou GABA-B nem altera o metabolismo do GABA. Não se liga a outros receptores ou sítios de neurotransmissão cerebral e não interage com os canais de sódio. A gabapentina liga-se com alta afinidade à subunidade α2δ (alfa-2-delta) dos canais de cálcio voltagem-dependentes propondo-se que a ligação à subunidade α2δ esteja envolvida nos efeitos anticonvulsivantes da gabapentina em animais. A triagem ampliada não sugere outro sítio de ação do fármaco além de α2δ.

Evidências de vários modelos pré-clínicos atestam que a atividade farmacológica da gabapentina pode ser mediada pela ligação à α2δ através da redução da liberação de neurotransmissores excitatórios em regiões do sistema nervoso central. Tal atividade pode sustentar a atividade anticonvulsivante da gabapentina. A relevância dessas ações da gabapentina sobre os efeitos anticonvulsivantes em humanos ainda não foi estabelecida.

A gabapentina também apresenta eficácia em vários modelos pré-clínicos animais de dor. Propõe-se que a ligação específica da gabapentina à subunidade α2δ resulta em várias ações diferentes que podem ser responsáveis pela ação analgésica em modelos animais. Os efeitos analgésicos da gabapentina podem ocorrer na medula espinhal, bem como em centros cerebrais superiores por meio de interações com as vias descendentes inibitórias da dor. A relevância dessas propriedades pré-clínicas para a ação terapêutica em humanos é desconhecida.

Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade da gabapentina não é proporcional à dose. Isto é, quando a dose aumenta, a biodisponibilidade diminui. Os picos de concentração plasmática de gabapentina são observados de 2 a 3 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta de gabapentina cápsula é de aproximadamente 60%. A alimentação, incluindo dietas ricas em gorduras, não tem efeito sobre a farmacocinética da gabapentina.

A eliminação plasmática da gabapentina é melhor descrita pela farmacocinética linear. A meia-vida de eliminação da gabapentina independe da dose e é, em média, de 5 a 7 horas.

A farmacocinética da gabapentina não é afetada por administrações múltiplas e as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são previsíveis a partir dos dados de dose única. Embora as concentrações plasmáticas da gabapentina nos ensaios clínicos tenham estado geralmente entre 2 µg/mL e 20 µg/mL, tais concentrações não permitem prever a segurança ou a eficácia. As concentrações plasmáticas de gabapentina são proporcionais às doses de 300 mg ou de 400 mg, administradas a cada 8 horas. Os parâmetros farmacocinéticos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos médios (% DP) da gabapentina, no estado de equilíbrio, após administração a cada 8 horas

Parâmetro Farmacocinético	**300 mg (N = 7)**	**400 mg (N = 11)**
$C_{máx}$ (µg/mL)	4,02 (24)	5,50(21)
$t_{máx}$ (h)	2,7(18)	2,1 (47)
$t_{½}$ (h)	5,2(12)	6,1 ND
AUC (0-∞) (µg.h/mL)	24,8 (24)	33,3(20)
Ae% (%)	NA NA	63,6 (14)

% DP = Desvio padrão;
ND = Não determinado;
NA = Não disponível;
Ae% = porcentagem de gabapentina inalterada que é excretada pela urina.

A gabapentina não se liga às proteínas plasmáticas e possui um volume de distribuição equivalente a 57,7 L.

Em pacientes com epilepsia, as concentrações de gabapentina no líquido cefalorraquidiano (LCR) são correspondentes a aproximadamente 20% da concentração plasmática no estado de equilíbrio. A gabapentina é eliminada exclusivamente pelos rins. Não há evidência de metabolismo em seres humanos. A gabapentina não induz as enzimas oxidativas hepáticas de função mista, responsáveis pelo metabolismo dos fármacos.

Em idosos e em portadores de insuficiência renal, o *clearance* plasmático da gabapentina é reduzido. A constante da taxa de eliminação, o *clearance* plasmático e o *clearance* renal da gabapentina são diretamente proporcionais ao *clearance* da creatinina.

A gabapentina é removida do plasma por hemodiálise. Recomenda-se um ajuste da dose em pacientes com função renal comprometida ou sob hemodiálise (vide item 8 - Posologia e Modo de Usar - Ajuste de dose na insuficiência renal em pacientes com dor neuropática ou epilepsia e Ajuste de dose de pacientes em hemodiálise).

Em um estudo de farmacocinética com 24 lactentes e crianças saudáveis, pacientes pediátricos entre 1 e 48 meses de vida, evidenciou exposição aproximadamente 30% menor (AUC) do que a observada em crianças com mais de 5 anos de idade. O $C_{máx}$ foi menor e o *clearance* por peso corporal foi maior em lactentes e em crianças.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese

A gabapentina foi administrada na dieta de camundongos, nas doses de 200, 600 e 2000 mg/kg/dia e de ratos, nas doses de 250, 1000 e 2000 mg/kg/dia, durante 2 anos. Um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores de células acinares pancreáticas foi observado somente em ratos machos que receberam a dose mais elevada. Os picos das concentrações plasmáticas do fármaco em ratos, com a dose de 2000 mg/kg/dia foram 10 vezes maiores que as concentrações plasmáticas em humanos que receberam a dose de 3600 mg/dia. As neoplasias de células acinares pancreáticas em ratos machos foram de baixo grau, que não afetaram a sobrevida, não resultaram metástases ou invadiram os tecidos vizinhos e foram semelhantes aos observados nos controles. Não está clara a relevância destes tumores de células acinares pancreáticas de ratos machos ao risco carcinogênico em humanos.

Mutagênese

A gabapentina não demonstrou potencial genotóxico. Não se mostrou mutagênica *in vitro*, em testes padrões empregando células de mamíferos ou modelos bacterianos. Também não induziu aberrações estruturais dos cromossomos em células de mamíferos *in vitro* ou *in vivo* e não induziu a formação de micronúcleos na medula óssea de hamsters.

Alterações da fertilidade

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou sobre a reprodução em ratos, em doses de até 2000 mg/kg (aproximadamente 5 vezes a dose humana diária máxima na base de mg/m^2).

Teratogênese
Comparando-se aos controles, a gabapentina não aumentou a incidência de malformações na prole de camundongos, ratos ou coelhos em doses de até 50, 30 e 25 vezes, respectivamente, a dose humana diária de 3600 mg (4, 5 ou 8 vezes, respectivamente, a dose diária humana na base de mg/m^2).
A gabapentina induziu ossificação tardia do crânio, das vértebras e das patas dianteiras e traseiras de roedores, indicando um atraso do crescimento fetal. Estes efeitos ocorreram quando fêmeas prenhas de camundongo receberam doses orais de 1000 ou de 3000 mg/kg/dia durante a organogênese e em ratas nas quais foram administradas doses de 2000 mg/kg/dia antes e durante o acasalamento e durante toda a gestação.
Estas doses são de aproximadamente 1 a 5 vezes a dose recomendada de 3600 mg para humanos na base de mg/m^2.
Não foram observados efeitos em fêmeas prenhas de camundongo que receberam 500 mg/kg/dia (aproximadamente metade da dose diária humana na base de mg/m^2).
Foi observado um aumento na incidência de hidroureter e/ou hidronefrose em ratas que receberam 2000 mg/kg/dia em um estudo de reprodução geral e de fertilidade; 1500 mg/kg/dia em um estudo de teratogênese; e 500, 1000 e 2000 mg/kg/dia em um estudo peri e pós-natal. A significância destes resultados é desconhecida, mas foi associada ao retardo no desenvolvimento. Estas doses também são aproximadamente 1 a 5 vezes a dose humana de 3600 mg na base de mg/m^2.
Em um estudo de teratogênese em coelhos, ocorreu um aumento na incidência de perda fetal pós-implantação, em coelhas que receberam 60, 300 e 1500 mg/kg/dia durante a organogênese. Estas doses são aproximadamente ¼ a 8 vezes a dose diária humana de 3600 mg na base de mg/m^2.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A gabapentina é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula.
Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Embora não haja evidência de crises de rebote com a gabapentina, a suspensão abrupta de anticonvulsivantes em pacientes epilépticos pode precipitar o estado de mal epiléptico (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Quando por julgamento clínico houver a necessidade de redução de dose, descontinuação ou substituição por um fármaco anticonvulsivante alternativo, isto deve ser feito gradualmente, durante no mínimo uma semana.
Geralmente, a gabapentina não é considerada eficaz no tratamento de crises de ausência.
O tratamento com gabapentina tem sido associado com tonturas e sonolência, que podem aumentar a ocorrência de lesões acidentais (quedas). Há também relatos, na pós-comercialização, de confusão, perda de consciência e comprometimento mental. Assim, os pacientes devem ser avisados para tomarem precauções até que estejam familiarizados com os potenciais efeitos da medicação.

Uso concomitante com opioides e outros depressores do SNC
Pacientes que necessitem de tratamento concomitante com opioides podem apresentar aumentos das concentrações de gabapentina. Os pacientes que necessitam de tratamento concomitante com depressores do SNC (sistema nervoso central), incluindo opioides, devem ser observados cuidadosamente sobre sinais de depressão do SNC, como sonolência, sedação e depressão respiratória e as doses de gabapentina ou o tratamento concomitante com depressores do SNC, incluindo opioides, devem ser reduzidas apropriadamente (vide item 6 – Interações Medicamentosas).

Recomenda-se cautela ao prescrever gabapentina concomitantemente com opioides devido ao risco de depressão do SNC. Em um estudo de caso controle observacional e aninhado de base populacional de usuários de opioides, a co prescrição de opioides e gabapentina foi associada a um risco aumentado de morte relacionada aos opioides em comparação com o uso de prescrição de opioides sozinho (odds ratio ajustada [aOR], 1,49 [IC de 95%, 1,18 a 1,88, p <0,001]).
Não se deve ultrapassar o intervalo de 12 horas entre as doses de gabapentina para prevenir a reincidência de convulsões.

Reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos
Reações de hipersensibilidade sistêmica fatal grave, como *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), tem sido relatadas em pacientes tomando antiepiléticos incluindo gabapentina.
É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que o "*rash*" não esteja. Caso esses sinais ou sintomas estejam presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A gabapentina deve ser descontinuada se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

Anafilaxia
A gabapentina pode causar anafilaxia. Sinais e sintomas em casos relatados incluem: dificuldade em respirar, inchaço nos lábios, garganta e língua e hipotenção que requerem tratamento de emergência. Os pacientes devem ser instruídos a descontinuar imediatamente a gabapentina caso notem sinais e sintomas de anafilaxia e deverão procurar atendimento médico imediato.

Abuso e dependência
Casos de abuso e dependência foram relatados no banco de dados pós-comercialização. Como acontece com qualquer medicamento ativo no sistema nervoso central (SNC), avalie cuidadosamente os pacientes quanto a um histórico de abuso de medicamentos e/ou distúrbios psiquiátricos e observe-os quanto a possíveis sinais de abuso de gabapentina.

Fertilidade
Não há efeito sobre a fertilidade em estudos com animais. (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Uso durante a gravidez e lactação
Uso durante a gravidez
A gabapentina atravessa a placenta humana.
Foram notificadas malformações congênitas e reações adversas na gravidez com o uso de gabapentina, entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e nenhuma conclusão definitiva pode ser considerada se a gabapentina está casualmente associada a um risco aumentado de malformações congênitas ou outras reações adversas de desenvolvimento quando usado durante a gravidez. O risco de defeitos no nascimento é aumentado pelo fator de 2-3 nos descendentes de mães tratadas com um medicamento antiepilético.
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva ((vide item 3 – Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos – Teratogênese). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. A gabapentina só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe superar claramente o risco potencial para o feto.

Uso durante a lactação
A gabapentina é excretada no leite materno. Devido ao efeito no lactente ser desconhecido, deve-se ter cuidado em administrar gabapentina a lactantes. A gabapentina deve ser utilizada em lactantes apenas se os benefícios superarem os riscos para o bebê.
Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
O paciente deve ser orientado a não dirigir ou operar máquinas potencialmente perigosas até que se saiba que o medicamento não afeta as suas habilidades de executar estas atividades.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Existem relatos espontâneos e casos na literatura sobre depressão respiratória, sedação e morte associados à gabapentina quando co-administrado com depressores do SNC, incluindoe de opioides. Em alguns desses relatos, os autores consideraram a combinação de gabapentina com opioides um preocupação particular em pacientes frágeis, em idosos, em pacientes com doença respiratória subjacente grave, com polifarmácia e naqueles pacientes com distúrbios de abuso de substâncias.
Morfina
Em estudos envolvendo voluntários sadios (N=12), quando uma cápsula de liberação controlada de 60 mg de morfina foi administrada 2 horas antes de uma cápsula de 600 mg de gabapentina, a AUC média da gabapentina aumentou em 44% comparada a gabapentina administrada sem morfina. Isto foi associado a um aumento no limiar de dor (*cold-pressor test*). O significado clínico destas alterações não foi definido. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos não foram afetados pela administração da gabapentina 2 horas após a de morfina. Os efeitos colaterais observados, mediados por opioides associados à administração da gabapentina e da morfina não foram significativamente diferentes dos associados à morfina e ao placebo. A magnitude da interação em outras doses não é conhecida (vide item 5 - Advertências e Precauções – Gerais).
Não foram observadas interações entre a gabapentina e o fenobarbital, a fenitoína, o ácido valproico ou a carbamazepina. Os perfis farmacocinéticos da gabapentina no estado de equilíbrio são similares para indivíduos sadios e para pacientes epilépticos recebendo estes medicamentos anticonvulsivantes.
A coadministração de gabapentina com contraceptivos orais contendo noretindrona e/ou etinilestradiol não influencia a farmacocinética no estado de equilíbrio de qualquer dos componentes.
A coadministração de gabapentina com antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%. Recomenda-se que a gabapentina seja administrada 2 horas após a administração de antiácidos.
A excreção renal da gabapentina não é alterada pela probenecida.
Uma leve redução na excreção renal de gabapentina, que é observada quando este fármaco é coadministrado com cimetidina, parece não ter importância clínica.

Exames laboratoriais
Foram relatados resultados falso-positivos no teste Ames N-Multistix SG® quando a gabapentina foi associada a outros fármacos anticonvulsivantes. Para se determinar a proteinúria, recomenda-se o procedimento mais específico de precipitação do ácido sulfossalicílico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas: cápsula de gelatina dura, de cor amarelo-ouro opaco, contendo pó branco.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A gabapentina é administrada por via oral, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.

Geral
Quando por julgamento clínico houver a necessidade de redução de dose, descontinuação ou substituição por um fármaco alternativo, isto deve ser feito gradualmente, nunca com menos de uma semana.

Epilepsia
Adultos e pacientes pediátricos a partir de 12 anos de idade
Em estudos clínicos, a faixa de dose eficaz variou de 900 mg/dia a 3600 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado com a administração de 300 mg, três vezes ao dia no 1º dia, ou ajustando-se a dose (Tabela 2). Então, a dose pode ser aumentada em três doses igualmente divididas até um máximo de 3600 mg/dia. Doses de até 4800 mg/dia foram bem toleradas em estudos clínicos abertos de longo prazo. O intervalo máximo entre as doses no esquema de três vezes ao dia não deve ultrapassar 12 horas, para minimizar o risco de convulsões.

TABELA 2			
Esquema de Dosagem - Titulação Inicial			
Dose	**Dia 1**	**Dia 2**	**Dia 3**
MANHÃ	------	300 mg	300 mg
TARDE	------	------	300 mg
NOITE	300 mg	300 mg	300 mg

Dor neuropática

Adultos
A dose inicial é de 900 mg/dia, administrada em três doses igualmente divididas e aumentada se necessário com base na resposta ao tratamento até uma dose máxima de 3600 mg/dia. O tratamento deve ser iniciado titulando-se a dose (Tabela 2).

Ajuste de dose na insuficiência renal em pacientes com dor neuropática ou epilepsia
O ajuste da dose é recomendado a pacientes com comprometimento de função renal (Tabela 3) e/ou em pacientes sob hemodiálise.

TABELA 3
Doses de gabapentina baseadas na função renal de adultos

Clearance **da creatinina (mL/min)**	**Dose Diária Total [a] (mg/dia)**
≥80	900 – 3600
50 – 79	600 – 1800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150[b] – 600
< 15	150[b] – 300

[a] a dose diária total deve ser administrada conforme a posologia de três vezes ao dia. As doses usadas para tratar os pacientes com função renal normal (*clearance* da creatinina > 80 mL/min) variam de 900 mg/dia a 3600 mg/dia. As doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal (*clearance* da creatinina < 79 mL/min).
[b] deve ser administrado 300 mg, em dias alternados.

Ajuste de dose em pacientes idosos
As mesmas doses recomendadas para adultos, tanto para epilepsia como para dor neuropática, podem ser administradas em pacientes idosos. Para pacientes com função renal comprometida, a dose deve ser ajustada conforme a Tabela 3.

Ajuste de dose para pacientes em hemodiálise
Para os pacientes submetidos à hemodiálise que nunca receberam gabapentina, é recomendada uma dose de ataque de 300 mg a 400 mg e, posteriormente doses de 200 mg a 300 mg de gabapentina após cada 4 horas de hemodiálise.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Epilepsia
A segurança de gabapentina foi avaliada em mais de 2000 indivíduos e em pacientes participantes de estudos de terapêutica de associação. O fármaco foi bem tolerado. Deste total, 543 pacientes participaram de estudos clínicos controlados. Como a gabapentina foi frequentemente administrada em associação a outros fármacos anticonvulsivantes, não foi possível determinar qual(is) fármaco(s), se algum, foi(ram) responsável(is) pelos eventos adversos.
A gabapentina também foi avaliada como monoterapia em mais de 600 pacientes. Os eventos adversos observados foram geralmente de intensidade leve a moderada.

Incidência em estudos clínicos controlados com terapêutica combinada
A Tabela 4 lista os sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em pelo menos 1% dos pacientes com crises parciais, que participaram de estudos placebo-controlados como terapêutica de associação. Nestes estudos, tanto a gabapentina quanto o placebo foram administrados a pacientes recebendo outros fármacos anticonvulsivantes.
Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram considerados de intensidade leve a moderada.

TABELA 4
Resumo dos sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em ≥ 1% dos pacientes tratados com gabapentina em estudos placebo-controlados na terapia de associação

COSTART Sistema / Eventos Adversos (EA)	**gabapentina[a] (N = 543) nº. de pacientes (%)**		**placebo[a] (N = 378) nº. de pacientes (%)**	
Geral				
Dor abdominal	10	1,8	9	2,4
Dor lombar	10	1,8	2	0,5
Fadiga	60	11,0	19	5,0
Febre	7	1,3	5	1,3
Cefaleia	44	8,1	34	9,0
Infecção viral	7	1,3	8	2,1
Cardiovascular				
Vasodilatação	6	1,1	1	0,3
Sistema Digestório				
Constipação	8	1,5	3	0,8
Anormalidades dentárias	8	1,5	1	0,3
Diarreia	7	1,3	8	2,1
Dispepsia	12	2,2	2	0,5

Aumento do apetite	6	1,1	3	0,8
Boca ou garganta seca	9	1,7	2	0,5
Náusea e/ou vômito	33	6,1	27	7,1
Hematológico e Linfático				
Leucopenia	6	1,1	2	0,5
Diminuição da contagem de glóbulos brancos brancos	6	1,1	2	0,5
Metabólico e Nutricional				
Edema periférico	9	1,7	2	0,5
Ganho de peso	16	2,9	6	1,6
Sistema Musculoesquelético				
Fratura	6	1,1	3	0,8
Mialgia	11	2,0	7	1,9
Sistema Nervoso				
Amnésia	12	2,2	0	0,0
Ataxia	68	12,5	21	5,6
Confusão	9	1,7	7	1,9
Incoordenação	6	1,1	1	0,3
Depressão	10	1,8	4	1,1
Tontura	93	17,1	26	6,9
Disartria	13	2,4	2	0,5
Instabilidade emocional	6	1,1	5	1,3
Insônia	6	1,1	7	1,9
Nervosismo	13	2,4	7	1,9
Nistagmo	45	8,3	15	4,0
Sonolência	105	19,3	33	8,7
Pensamento anormal	9	1,7	5	1,3
Tremor	37	6,8	12	3,2
Abalos musculares	7	1,3	2	0,5
Sistema Respiratório				
Tosse	10	1,8	5	1,3
Faringite	15	2,8	6	1,6
Rinite	22	4,1	14	3,7
Pele e Anexos				
Escoriação	7	1,3	0	0,0
Acne	6	1,1	5	1,3
Prurido	7	1,3	2	0,5
Rash	8	1,5	6	1,6
Sentidos Especiais				
Ambliopia	23	4,2	4	1,1
Diplopia	32	5,9	7	1,9
Sistema Urogenital				
Impotência	8	1,5	4	1,1

[a] inclui tratamento concomitante com fármacos anticonvulsivantes.

Outros eventos adversos observados durante todos os estudos clínicos
Terapêutica combinada
São resumidos a seguir os eventos que ocorreram em pelo menos 1% dos participantes do estudo com epilepsia, que receberam gabapentina em terapêutica combinada em qualquer estudo clínico e que não foram descritos no item anterior, como sinais e sintomas que frequentemente ocorreram durante os estudos placebo-controlados.

– Geral: astenia, mal-estar e edema facial.
– Sistema cardiovascular: hipertensão.
– Sistema digestório: flatulência, anorexia e gengivite.
– Sistemas hematológico e linfático: púrpura mais frequentemente descrita como contusões resultantes de trauma.
– Sistema musculoesquelético: artralgia.
– Sistema nervoso: vertigem; hipercinesia; aumento, diminuição ou ausência de reflexos; parestesia; ansiedade e hostilidade.
– Sistema respiratório: pneumonia.
– Sistema urogenital: infecção do trato urinário.
– Sentidos especiais: visão anormal, mais frequentemente descrita como um distúrbio visual.

Monoterapia
Não foram relatados eventos adversos inesperados ou novos durante os estudos clínicos em monoterapia.
Tonturas, ataxia, sonolência, parestesia e nistagmo correlacionaram-se à dose ao se comparar 300mg/dia a 3600 mg/dia.

Uso em pacientes idosos
Cinquenta e nove indivíduos com idade a partir de 65 anos receberam gabapentina em estudos clínicos pré-comercialização. Os efeitos adversos relatados entre estes pacientes não diferiram do tipo de efeitos adversos relatados por indivíduos mais jovens. Para pacientes com a

função renal comprometida, deve ser feito o ajuste da dose (vide item “8 - Posologia e Modo de Usar” - Ajuste de dose na insuficiência renal em pacientes com dor neuropática ou epilepsia e ajuste de dose de pacientes em hemodiálise).

Interrupção do tratamento devido a eventos adversos
Terapêutica combinada
Aproximadamente 7% dos mais de 2000 voluntários sadios e pacientes com epilepsia, espasticidade ou enxaqueca, que receberam gabapentina em estudos clínicos, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.
Em todos os estudos clínicos, os eventos que ocorreram mais frequentemente e que contribuíram para a descontinuação do tratamento com a gabapentina incluíram sonolência, ataxia, tontura, fadiga, náusea e/ou vômito. Quase todos os participantes tiveram queixas múltiplas e nenhuma delas pôde ser caracterizada como primária.

Monoterapia
Em estudos anteriores à comercialização, aproximadamente 8% dos 659 pacientes que receberam gabapentina como monoterapia ou passaram para a monoterapia, descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.
Os eventos adversos mais comumente associados com a descontinuação foram tontura, nervosismo, ganho de peso, náusea e/ou vômito e sonolência.

Dor neuropática

TABELA 5

Resumo dos sinais e sintomas que surgiram com o tratamento em ≥1% de pacientes tratados com gabapentina em estudos de dor neuropática placebo-controlados

COSTART Sistema / Eventos Adversos	gabapentina (N = 821) nº de pacientes	(%)	placebo (N = 537) nº de pacientes	(%)
Geral				
Dor abdominal	23	2,8	17	3,2
Lesão acidental	32	3,9	17	3,2
Astenia	41	5,0	25	4,7
Dor lombar	19	2,3	8	1,5
Sintomas de gripe	21	2,6	14	2,6
Cefaleia	45	5,5	33	6,1
Infecção	38	4,6	40	7,4
Dor	30	3,7	36	6,7
Sistema Digestório				
Constipação	19	2,3	9	1,7
Diarreia	46	5,6	24	4,5
Boca seca	27	3,3	5	0,9
Dispepsia	16	1,9	10	1,9
Flatulência	14	1,7	6	1,1
Náusea	45	5,5	29	5,4
Vômito	16	1,9	13	2,4
Metabólico e Nutricional				
Edema periférico	44	5,4	14	2,6
Ganho de peso	14	1,7	0	0,0
Sistema Nervoso				
Alteração da marcha	9	1,1	0	0,0
Amnésia	15	1,8	3	0,6
Ataxia	19	2,3	0	0,0
Confusão	15	1,8	5	0,9
Tontura	173	21,1	35	6,5
Hiperestesia	11	1,3	3	0,6
Sonolência	132	16,1	27	5,0
Pensamento anormal	12	1,5	0	0,0
Tremor	9	1,1	6	1,1
Vertigem	8	1,0	2	0,4
Sistema Respiratório				
Dispneia	9	1,1	3	0,6
Faringite	15	1,8	7	1,3
Pele e Anexos				
Rash	14	1,7	4	0,7
Sentidos Especiais				
Ambliopia	15	1,8	2	0,4

Experiência pós-comercialização
Foram relatadas mortes súbitas inexplicadas em que a relação causal com o tratamento com gabapentina não foi estabelecida. Os eventos adversos adicionais relatados pós-comercialização incluem aumento da creatinofosfoquinase sérica, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, agitação, reação alérgica incluindo urticária, alopecia, anafilaxia, angioedema, hiperglicemia e hipoglicemia (mais frequente em pacientes diabéticos), hipertrofia da mama, dor no peito, *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), elevação nos testes de função hepática

(LFTs), eritema multiforme, queda, edema generalizado, ginecomastia, alucinações, hepatite, hipersensibilidade incluindo reações sistêmicas, hiponatremia, icterícia, perda de consciência, distúrbios de movimento tais como coreoatetose, discinesia e distonia, mioclonia, palpitação, pancreatite, disfunção sexual (incluindo alterações na libido, distúrbios de ejaculação e anorgasmia), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinido e incontinência urinária.
Também foram relatados eventos adversos após a descontinuação abrupta de gabapentina. Os eventos mais frequentemente relatados foram ansiedade, insônia, náusea, dor e sudorese.

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

10. SUPERDOSE
Não foi observada toxicidade aguda com risco de vida nos casos de superdoses de gabapentina de até 49 gramas.
Os sintomas da superdose incluíram tontura, visão dupla, fala empastada, sonolência, perda de consciência, letargia e diarreia leve. Todos os pacientes se recuperaram totalmente com terapêutica de suporte. A redução da absorção de gabapentina em doses maiores pode limitar a absorção do fármaco quando superdoses são ingeridas e, consequentemente, minimizar a toxicidade.
Embora a gabapentina possa ser removida por hemodiálise, baseado em experiência prévia, este procedimento geralmente não é necessário. Entretanto, em pacientes com insuficiência renal grave, a hemodiálise pode ser indicada.
Não foi identificada uma dose letal oral de gabapentina em camundongos e ratos que receberam doses de até 8000 mg/kg. Nos animais, os sinais de toxicidade aguda incluíram ataxia, dificuldade respiratória, ptose, hipoatividade ou excitação.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0626
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

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

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/09/2022	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg
04/12/2020	4287488/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	19/11/2020	4081706/20-7	11016 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		**VP** III. DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg
07/07/2020	2178265/20-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg
03/02/2020	0339006/20-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Cápsula dura 300 mg
29/05/2019	0479865/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	1203695/18-1	1959 - GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	28/01/2019	**VP** III – DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/06/2017	1169479/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg
22/09/2016	2311818/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg
07/10/2015	0893400/15-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	**VP** 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg
04/07/2013	0538056/13-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A – Inclusão Inicial	VP/VPS	Cápsula dura 300 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: GABAPENTINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.852882/2018-70	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	28/01/2019
Nome Comercial	GABAPENTINA	**Registro**	105730626	**Vencimento do registro**	12/2026
Princípio Ativo	GABAPENTINA			**Medicamento de referência**	NEURONTIN
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 ATIVA	1057306260017	Cápsula dura	28/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	GABAPENTINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (BLISTER DE ALUMINIO 20MM DE ESPESSURA /PLASTICO PVC+PVDC TRANSPARENTE) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	300 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500 ATIVA	1057306260025	Cápsula dura	28/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	GABAPENTINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (BLISTER DE ALUMINIO 20MM DE ESPESSURA /PLASTICO PVC+PVDC TRANSPARENTE) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

GLARGILIN®

(insulina glargina)

BIOMM S.A.

Solução injetável

100 U/mL

Bula para o profissional de saúde

Glargilin®

insulina glargina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 100 unidades/mL.

Está disponível em embalagem contendo 1 carpule (refil) de vidro com 3 mL de solução para uso em canetas aplicadoras.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 100 unidades de insulina glargina derivada de DNA* recombinante (equivalente a 3,64 mg).

Excipientes: metacresol, glicerol, cloreto de zinco, água para injetáveis, ácido clorídrico (ajuste de pH) e hidróxido de sódio (ajuste de pH).

* DNA = ácido desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glargilin® é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitem de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Glargilin® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para

mostrar comparabilidade entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®, com base em:

Estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus® com 41 pacientes DM1.

Estudo de fase 3 de não-inferioridade de Eficácia e Segurança, realizado em 278 pacientes diabéticos do tipo 2, no qual 139 pacientes receberam Glargilin®.

Um terceiro estudo, também tendo como desfechos eficácia e segurança em pacientes diabéticos do tipo 2, coletou dados sobre imunogenicidade, comparativos entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®.

Estudo de Fase I realizado com o produto GLARGILIN®:

Foi realizado entre 2015 e 2016 um estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus®. Quarenta e um (41) pacientes DM1 foram incluídos e receberam ambas as insulinas em desenho cruzado. O desenho cruzado foi escolhido para reduzir a variabilidade entre os indivíduos, permitindo que cada paciente servisse como seu próprio controle. A dose do medicamento de estudo administrada (0,4 U/kg) provoca uma resposta robusta em indivíduos com DM1 [Heise et al. 2004] e é consistente com as informações de prescrição para Lantus®.

O estudo de clamp é a técnica padrão-ouro para avaliação de biossimilaridade de insulinas, conforme determinado pelo Guia da EMA para o desenvolvimento de insulinas biossimilares e recomendado pela ANVISA.

Os desfechos primários deste estudo foram escolhidos com base na orientação da EMA e ANVISA [EMA 2015; ANVISA 2015], indicando que a AUC e Cmáx são parâmetros-chave para estabelecer a bioequivalência de PK e PD e a similaridade dos produtos foi satisfatoriamente comprovada.

Neste estudo, a bioequivalência foi definida como o IC de 90% ou 95% da razão da média geométrica do LS para cada parâmetro de PK ou PD, respectivamente, estando totalmente contido dentro do intervalo de 0,8 a 1,25.

Notavelmente, a bioequivalência da PK foi demonstrada para a AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} e C_{max}. Com base na relação dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® sustentam um perfil PK / PD comparativamente uniforme.

Com base na razão dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e o GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® foram verificados acima da duração do período de observação, suportando um perfil de PK/PD relativamente sem pico.

Em resumo, no estudo de fase 1 de PK e PD, Glargilin® demonstrou bioequivalência em relação à Lantus para ambos os desfechos primários de PK (AUC_{ins} e C_{max}) e no desfecho primário de PD (GIR_{max}).

Os perfis médios de PK/PD foram similares entre Glargilin® e Lantus®.

Glargilin® foi bem tolerada, sem maiores achados de segurança.

Estudos de Fase III realizados com o produto GLARGILIN®:

Diabetes tipo 2

O estudo de fase 3 de não-inferioridade comparativo, aberto, randomizado em grupos paralelos para avaliar eficácia e segurança de Glargilin® *versus* Lantus® em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada com terapia com antidiabéticos orais, comprovou a não inferioridade de Glargilin®. Após concluída a visita de recrutamento, 278 sujeitos entraram no estudo comparativo de 24 semanas e foram randomizados para o grupo Glargilin® ou grupo Lantus® em razão 1:1. O critério primário de eficácia neste estudo foi comparar a alteração no HbA1c do basal para o período de tratamento de 24 semanas nos dois grupos de tratamento. Critérios secundários de eficácia incluíram comparação da glicose sanguínea média nos dois grupos (8 pontos de tempo de valor de glicose sanguínea em 24 horas), comparação da glicose sanguínea em jejum do basal para o desfecho nos dois grupos de tratamento e comparação da taxa de incidência de hipoglicemia nos dois grupos de tratamento.

Com relação à variável primária de eficácia, ao final da semana 24, HbA1c teve uma redução significativa de 0,72% no grupo Glargilin® e 0,64% no grupo Lantus®, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na população por protocolo. Resultados similares foram observados para a população total de análise. Para determinar

não-inferioridade, um intervalo de confiança unilateral de 95% sobre a diferença de HbA1c de Lantus®-Glargilin® foi calculado. Como o limite inferior do intervalo de confiança sobre a diferença em HbA1c em Lantus® - Glargilin® é maior que o valor clinicamente significativo de ~0,5, concluiu-se que Glargilin® é não inferior à Lantus®. Com relação aos parâmetros secundários de eficácia, a glicose sanguínea em jejum teve redução significante de 20,1% no grupo Glargilin® e 19,7% no grupo Lantus® ao final da semana 24 do período de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A mudança na glicose sanguínea do basal para o período de tratamento de 24 semanas foi calculada em cada um dos 8 pontos de tempo. Perfil de glicose sanguínea mostrou que a terapia com Glargilin® em Lantus® reduziu glicose sanguínea em todos os pontos de tempo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. 8,8% dos sujeitos no grupo Lantus® tiveram eventos de hipoglicemia, significativamente mais comparados com os 2,4% no grupo Glargilin® ao final da semana 2 de tratamento. Ao final da semana 12, os eventos hipoglicêmicos foram significativamente maiores no grupo Lantus® (13,6%) do que no Glargilin® (5,5%). Ao final da semana 20 e 24, as proporções de casos de eventos hipoglicêmicos foram maiores no grupo Lantus® do que no Glargilin®, porém sem significância estatística.

A eficácia de Glargilin® foi ainda avaliada por meio de um estudo clínico multicêntrico aberto, randomizado, comparativo com duplo cruzamento em 70 pacientes com diabetes tipo 2 e com duração de 28 semanas.

Dados de eficácia primária são valores de HbA1c no basal e no desfecho (16 semanas e 28 semanas de tratamento). Valor inicial de hemoglobina glicada na população por protocolo foi de 9,0 ± 1,6% (mediana 9,0% e faixa interquartil 7,8-10,7%). Após 4 meses de terapia, independentemente do tipo de insulina administrado, o nível de hemoglobina glicada diminuiu de maneira estatisticamente significativa para 7,9 ± 1,4% (mediana 7,7% faixa interquartil 6,8-8,8%) p=0,000001, sem mudanças significativas no mês 7 de terapia após troca da insulina – 8,2 ± 1,6% (mediana 7,9% faixa interquartil 6,8-9,5%) p=0,214. No desfecho (28ª semana de terapia) valores de hemoglobina glicada nos pacientes do grupo 1 (troca de Glargilin® pra Lantus®) constituíam 8,1 ±1,5% (mediana 7,7 faixa interquartil 6,8-9,0%), enquanto no grupo 2 (troca de Lantus® para Glargilin®) 8,3 ± 1,7% (mediana 8,0% faixa interquartil 6,1±11,0%); estes valores foram

significativamente melhores que os obtidos “antes do tratamento” (p<0,001), mas não houve diferenças (p=0,356).

Não houve diferenças entre os grupos em relação à produção de anticorpos anti-insulina (p = 0,492) e sequência de administração (p = 0,114). A dose de insulina ao final do período de titulação foi de 28,6 ± 11,9 U/d no grupo que iniciou com Glargilin® e 31,7 ± 14,1 U/d no grupo que iniciou com Lantus® (p = 0,031). A troca entre os grupos não acarretou ajuste da dose (p = 0,699). Não houve diferenças nos episódios de hipoglicemia sintomática ou confirmada entre os grupos.

Os estudos descritos a seguir foram realizados com o produto comparador Lantus® e constam na bula de GLARGILIN® de acordo com a nota de esclarecimento da ANVISA 002/2016.

A eficácia geral da insulina glargina administrada uma vez ao dia no controle metabólico foi comparada à eficácia da insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia, em estudos abertos randomizados, ativo-controles, paralelos envolvendo 2327 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 1563 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glicohemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relataram episódios hipoglicêmicos comparado com pacientes utilizando insulina humana NPH.

Diabetes tipo 1 – adulto (vide tabela 1)

Em estudos de fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=1119) foram randomizados para o tratamento basal-bolus com Lantus® uma vez ao dia ou insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia e tratados por 28 semanas. Insulina humana regular foi administrada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada antes de se deitar. A insulina NPH foi administrada uma vez ao dia ao se deitar ou de manhã e ao se deitar quando utilizada duas vezes por dia. Lantus® apresentou maior efeito na redução da glicose de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, porém foi comparável com a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, em seu efeito na glicohemoglobina e na incidência de hipoglicemia noturna e severa. Comparada à insulina humana NPH administrada uma vez ao dia, Lantus® apresentou efeito semelhante na glicemia de jejum e glicohemoglobina. Entretanto, poucos voluntários recebendo Lantus® relataram

episódios de hipoglicemia severa após a titulação inicial, do mês 2 do estudo em diante, (0,9% *vs.* 5,6%, p<0,05) e poucos pacientes relataram episódio de hipoglicemia noturna (11,0% *vs.* 21,3%, p < 0,05). Foi relatada hipoglicemia com frequência semelhante durante o primeiro mês dos estudos após o início do tratamento com Lantus® comparado à insulina humana NPH (data on file, sanofi-aventis).

Em outro estudo fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n = 619) foram tratados por 16 semanas com um regime de insulina basal-bolus onde a insulina lispro foi usada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada uma vez ao dia ao se deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes ao dia. Lantus® apresentou maior efeito na redução da glicemia de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia. Lantus® e insulina NPH apresentaram efeito semelhante na glicohemoglobina, com número semelhante de pacientes relatando episódio de hipoglicemia (Raskin et al, 2000).

Diabetes tipo 2 (vide tabela 1)

Em um estudo fase III (n=570), Lantus® foi avaliada por 52 semanas como parte de um regime de terapia combinada com insulina e agentes antidiabéticos orais (sulfonilureia, metformina, acarbose ou combinação destes fármacos). Lantus® administrada uma vez ao dia ao se deitar foi tão efetiva quanto a insulina humana NPH administrada uma vez ao dia ao se deitar na redução da glicohemoglobina e da glicemia de jejum. Entretanto,poucos voluntários tratados com Lantus® relataram episódios de hipoglicemia noturna após início da titulação, do mês 2 do estudo em diante. O benefício de Lantus® foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes que não foram tratados previamente com insulina [Lantus®: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%; p < 0,05] (Massi-Benedetti et al, 2003).

Em outro estudo fase III, em pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam usando agentes antidiabéticos orais (n=518), um regime basal-bolus de Lantus®, uma vez ao dia ao deitar ou insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia foi avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. Lantus® apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glicohemoglobina e glicose de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com Lantus® relataram hipoglicemia

noturna do mês 2 do estudo em diante em relação a voluntários tratados com insulina NPH duas vezes por dia (29,8% versus 37,9%, p=0,0582) (Rosenstock et al. 2001).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 2)

Em um estudo clínico, randomizado, controlado, em crianças (faixa etária de 6 a 15 anos) (estudo 3003) com diabetes tipo 1 (n=349), os pacientes foram tratados por 28 semanas com regime de insulina basal-bolus em que a insulina humana regular foi utilizada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glicohemoglobina e na incidência de hipoglicemia foram observados em ambos os grupos de tratamento (Schober E et al. 2002).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (1 a 6 anos)

Um estudo de 24 semanas de grupo paralelo foi conduzido em 125 crianças com diabetes mellitus tipo 1, com idades entre 1 a 6 anos (61 crianças de 2 a 5 anos no grupo da insulina glargina e 64 crianças de 1 a 6 anos no grupo insulina NPH), comparando insulina glargina administrada uma vez ao dia pela manhã à insulina NPH administrada uma ou duas vezes ao dia como insulina basal. Ambos os grupos receberam insulina em bolus antes das refeições.

O objetivo primário do estudo foi comparar os dois regimes de tratamento em termos de hipoglicemia. O resultado composto primário consistiu em: monitoramento contínuo das excursões de glicose abaixo de 70mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG <70mg/dL e episódios sintomáticos de hipoglicemia.

A taxa de eventos sintomáticos de hipoglicemia é o componente mais comumente usado e clinicamente relevante do resultado composto. As taxas de eventos sintomáticos de hipoglicemia foram numericamente inferiores no grupo da insulina glargina, tanto no geral (25,5 episódios por paciente-ano, versus 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, versus 3,65 para NPH).

As variabilidades de hemoglobina glicada e glicose foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Não foram observados novos alertas de segurança neste estudo.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[c]	Hipoglicemia severa[d]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	222	7,98 (0,01)	152,8 (- 16,7)	11,0%[g]	0,9%[g]
	1 x insulina humana NPH	218	7,95 (- 0,05)	147,6 (- 21,8)	21,3%	5,6%
Com insulina lispro	1 x Lantus®	73	7,11 (- 0,25)	144,2 (- 26,5)	6,8%	2,7%
	1 x insulina humana NPH	69	7,46 (- 0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6)[g]	18,9%	3,4%
	2 x insulina humana NPH	345	7,69 (- 0,05)	155,9 (- 13,0)	21,6%	4,4%
Com insulina lispro	1 x Lantus®	237	7,66 (- 0,03)	144,4 (- 30,6) [g]	9,9%	0,9%
	2 x insulina humana NPH	240	7,64 (- 0,05)	162,9 (- 9,9)	10,0%	0,4%

Diabetes mellitus tipo 2

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa[f]
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x Lantus®	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5%[g]	1,8%
	1 x insulina humana NPH	204	8,24 (- 0,63)	129,4 (- 56,0)	22,8%	0,5%
Uso prévio de insulina	1 x Lantus®	67	9,05 (0,31)	128,0 (- 19,6)	19,4%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,7(- 20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sem agentes antidiabéticos orais						
Uso prévio de insulina basal uma vez ao dia	1 x Lantus®	52	8,07 (- 0,34)	153,0 (- 15,1)	13,7%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	48	7,92 (- 0,45)	142,9(- 22,3)	25,0%	0,0%
Uso prévio de insulina basal mais de uma vez ao dia	1 x Lantus®	207	8,15 (- 0,44)	138,8 (- 25,4)	29,8%	0,5%
	2 x insulina humana NPH	211	7,96 (- 0,61)	144,9 (- 20,3)	37,9%	2,4%

a = Número de voluntários randomizados e tratados

b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL

c = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar-se até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo

d = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; com glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo

e = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar-se até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo

f = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; do mês 2 ao final do estudo

g = $p < 0,05$; Lantus® comparada à insulina humana NPH

Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrica

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa[f]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8%[g]	8,6%
	1 x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (- 14,0)	6,5%	4,3%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9% [g]	10,3% [g]
	1 x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (- 6,3)	1,8%	7,0%

Flexibilização da dose diária

A segurança e eficácia da Lantus® administrada antes do café da manhã, antes do jantar, ou antes de dormir, foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado. Nesse estudo em pacientes com diabetes tipo 1 (estudo G) (Hamann, A. 2003) (n= 378), que foram também tratados com insulina lispro às refeições, Lantus® administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da Lantus®, administrada antes do café da manhã ou na hora de dormir, também foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado (estudo H) (Fritsche, A. 2003) (n=697) em pacientes com diabetes tipo 2 não mais adequadamente controlados com tratamento oral. Todos os pacientes nesse estudo também receberam glimepirida 3 mg diariamente. Lantus® administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto Lantus® administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de Lantus® em diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento	**Estudo G – 24 semanas**			**Estudo H – 24 semanas**		
Tratamento em combinação com:	**Insulina lispro**			**Glimepirida**		
	Lantus® - Café da manhã	Lantus® - Jantar	Lantus® - Antes de dormir	Lantus® - Café da manhã	Lantus® - Antes de dormir	NPH - Antes de dormir
Número de indivíduos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA1c						
Média Basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Média Final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Alteração média do basal	- 0,17	- 0,11	- 0,04	- 1,26	- 0,95	- 0,82
Dose de insulina basal (U)						
Média Final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Alteração média do basal	5,0	1,8	1,5			
Dose de insulina total (U)				NA**	NA**	NA**
Média Final	53,3	54,7	51,5			
Alteração média do basal	1,6	3,0	2,3			

* Intenção de tratamento ** Não aplicável

Diabetes tipo 2 – adulto (controle glicêmico)

Em um estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, de 24 semanas (estudo J) em pacientes com diabetes tipo 2 (n=756) com HbA1c > 7,5% (média de 8,6%) com um ou dois agentes antidiabéticos orais, adicionou-se ao regime anterior Lantus® ou insulina NPH, uma vez ao dia, ao se deitar. Para alcançar o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L), as doses da Lantus® e NPH foram ajustadas de acordo com a titulação de dose descrita na tabela 4 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

Tabela 4: Titulação de dose no estudo J:

Período	**Dose ou ajuste de dose**
Início do tratamento	10 U/dia
Ajuste a cada 7 dias baseado na glicemia de jejum como descrito a seguir:	
Média da glicemia de jejum ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 8 U
Média da glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e < 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 6 U
Média da glicemia de jejum ≥ 120 mg/dL (6,7 mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 4 U
Média da glicemia de jejum > 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e < 120 mg/dL (6,7 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 2 U
Então manter o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	

Utilizando-se este esquema de titulação de dose, a HbA1c foi reduzida a uma média de 6,96% com Lantus® e a 6,97% com insulina NPH. Mais da metade dos pacientes em cada grupo alcançou um valor de HbA1c ≤ 7,0% (Lantus®, 58%; insulina NPH, 57,3%; a dose média no desfecho do estudo foi de 47,2 U para Lantus® e 41,8 U para NPH). No grupo tratado com Lantus®, 33,2% dos pacientes alcançaram a eficácia do desfecho primário (valor de A1c ≤ 7,0% na ausência de hipoglicemia noturna confirmada ≤ 72 mg/dL [4 mmol/L]), comparada a 26,7% no grupo tratado com NPH (p = 0,0486).

Um número menor de pacientes tratados com Lantus® apresentou hipoglicemia noturna comparado com pacientes tratados com insulina NPH. Outros estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo E, F e G) mostraram resultados semelhantes com menor incidência de hipoglicemia noturna em pacientes tratados com Lantus® comparados aos tratados com NPH.

Retinopatia diabética

Os efeitos da Lantus® na retinopatia diabética foram avaliados num estudo amplo de 5 anos, NPH-controlado, em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia

do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O resultado primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do desfecho do estudo. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela a seguir para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção ao tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da Lantus® à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	Lantus® (%)	NPH (%)	Diferença [a,b] (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	- 1,98% (2,57%)	- 7,02% a 3,06%
Intenção ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = Lantus® - NPH

b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento:

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH. (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes) (Witthaus E et al. 2001).

Estudo ORIGIN (Estudo 4032)

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention – Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo internacional multicêntrico, randomizado, com desenho fatorial 2x2 conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum alterada (GJA), com tolerância a glicose alterada (TGA) ou início de diabetes mellitus tipo 2 e evidência de doença cardiovascular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber Lantus® (n = 6264), com valor titulado de 95 mg/dl ou menos na glicemia de jejum, ou tratamento padrão (n = 6.273). Os pacientes tinham a idade média de 63,5 anos, com duração média do diabetes de 5,8 anos naqueles com diabetes pré-existente, e média de HbA1c de 6,4%. A duração média do acompanhamento foi de

6,2 anos. Ao final do estudo 81% dos pacientes distribuídos para tomar Lantus® ainda continuavam com o tratamento. Durante o tratamento a média de valores de HbA1c variou entre 5,9 e 6,4% no grupo Lantus®, e 6,2 e 6,6% no grupo de tratamento padrão durante o período de acompanhamento. A média de glicemia de jejum no grupo Lantus® esteve conforme o objetivo (< 95mg/dL) seguindo o valor titulado para o período do estudo. As taxas de hipoglicemia severa (participantes afetados por 100 participantes-/ano de exposição) foi de 1,05 para insulina glargina e de 0,30 para o grupo com tratamento padrão. Em geral, a hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% destes participantes durante os 6 anos de estudo (aproximadamente 0,6% por ano/participante).
A média de alteração de peso corpóreo desde o início até a última consulta do tratamento foi 2,2kg maior no grupo Lantus® do que no grupo com tratamento padrão.
O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do Lantus® em dois desfechos de eficácia coprimários compostos. O primeiro foi o tempo para primeira ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular não-fatal, e o segundo foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer primeiro evento coprimário, ou procedimento de revascularização (cardíaco, carotídeo ou periférico), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:
- mortalidade por todas as causas
- desfecho microvascular composto
- desenvolvimento de diabetes tipo 2, em participantes com GJA e/ou TGA no início do estudo

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos coprimários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	Lantus® n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	Lantus® x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (097 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho coprimário			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
MI (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminúria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

Tabela 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	Lantus® (6264)	Tratamento padrão (6273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% CI)	0,72 (0,58 – 0,91)	

* TOTG ao final do estudo aconteceu após 3-4 semanas da descontinuação de Lantus®.

** Participantes com pré-diabetes (GJA ou TGA) no início do estudo, baseado na performance de TOTG.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o primeiro evento de qualquer tipo de câncer ou um novo câncer durante o estudo foi similar entre os dois grupos com hazard ratio de 0,99 (0,88, 1,11) e 0,96 (0,85, 1,09) respectivamente.

A participação em ORIGIN por uma média de 6,2 anos demonstrou que o tratamento com Lantus® não altera o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando comparado com a terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, controle metabólico foi mantido em baixo nível de glicemia com a diminuição da porcentagem de participantes desenvolvendo diabetes, ao custo de um modesto aumento em hipoglicemia e ganho de peso.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: "A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes." (Hamann, A. 2003) e Estudo H: "Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial." (Fritsche, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da Lantus®: "The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients." (Riddle, M. C. 2003); "Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes." (Ratner, R.E. 2000); "Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with

bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes." (Yki-Jarvinen, H. 2000); "Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure." (Karacovsky-Bielesc, G. 2002); "Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin." (Rosenstock, J. 2001); "Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice." (Schreiber, S.A. 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Glargilin® é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor.

Glargilin® é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. A insulina glargina difere da insulina humana porque o aminoácido asparagina na posição A21 é substituído por glicina e duas argininas são adicionadas ao terminal C da cadeia beta, o que a torna completamente solúvel na solução de injeção de glargina ácida (pH 4) e confere baixa solubilidade aquosa em pH neutro. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas lentamente, levando a um perfil de concentração / tempo relativamente constante, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabolitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana.

Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptores IGF-1 e a subsequente ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com insulina glargina, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

A atividade primária fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose nos tecidos periféricos, especialmente o músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

Propriedades Farmacocinéticas: similar a outras insulinas, o $t_{1/2}$ de Glargilin® é de alguns minutos.

As características de ação da insulina dependem da sua taxa de liberação. Após injeção subcutânea de insulina glargina em indivíduos saudáveis ou em pacientes com diabetes, as concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção mais lenta e prolongada e um perfil de concentração / tempo relativamente constante ao longo de 24 horas, sem pico pronunciado em comparação com a insulina NPH.

Injetada uma vez ao dia, o estado de equilíbrio da insulina glargina plasmática será atingido em 2 a 4 dias após a primeira dose. A absorção de insulina glargina é afetada pela técnica de injeção, dieta, exercício ou doenças. Portanto, o efeito de redução de glicose sanguínea pode variar entre indivíduos e/ou no próprio indivíduo sob condições diferentes.

O estudo de fase 1, de clamp euglicêmico comparativo de farmacocinética e farmacodinâmica de Glargilin® *versus* o produto biológico comparador (Lantus®, Sanofi-Aventis), foi realizado em 41 pacientes diabéticos tipo I. A técnica de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico utilizou dose de 0,4U/kg de cada insulina. Notavelmente, a bioequivalência da PK foi demonstrada para a AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} e C_{max}.

Com base na relação dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® sustentam um perfil PK / PD comparativamente uniforme e relativamente sem pico.

Dados pré-clínicos de segurança: dados pré-clínicos não mostram risco para humanos baseado em estudos convencionais de farmacodinâmica primária, farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e toxicidade de dose repetida, assim como imunogenicidade.

Toxicidade genética

A insulina glargina não foi mutagênica em testes para detecção de mutações genéticas em bactérias e células de mamíferos (teste de Ames e HGPRT) e em testes para detecção de aberrações cromossômicas (citogenética *in vitro* em células V79 e *in vivo* em hamsters chineses).

Toxidade reprodutiva

Ratas receberam insulina glargina subcutânea (SC) antes do acasalamento para a gravidez, a dose atingiu 0,36 mg/kg/d. Coelhas grávidas receberam 0,072 mg/kg/d SC durante a organogênese, que é respectivamente cerca de 7 vezes e 2 vezes a dose inicial subcutânea recomendada em humanos de 10U/d (0,008mg/kg/d). O efeito da insulina glargina em ratos e coelhos não é significativamente diferente da insulina humana. No grupo da dosagem alta, duas de cinco ninhadas de coelhos apresentaram dilatação ventricular. A fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial não foram anormais.

No teste combinado de fertilidade do rato, pré-natal e pós-parto, os ratos receberam insulina glargina SC 0,36 mg/kg/d, calculada em mg/m^2, que é 7 vezes a dose inicial humana subcutânea recomendada de 10U/d (0,008 mg/kg/d). Neste teste pode-se observar toxicidade materna relacionada à dose causada pela hipoglicemia, incluindo morte. Consequentemente, uma redução da taxa de procriação ocorreu apenas no grupo de alta dose. Efeitos semelhantes foram observados com insulina NPH.

Carcinogênese

Em camundongos e ratos, estudos padrão de carcinogenicidade de dois anos com insulina glargina foram realizados em doses de até 0,455 mg/kg, que foi aproximadamente 5 e 10 vezes a dose inicial humana SC recomendada de 10U/dia (0,008 mg/kg/d). Os histiocitomas foram encontrados nos locais de injeção em ratos e camundongos machos em grupos contendo veículos ácidos e são considerados uma resposta à irritação e

inflamação crônica do tecido em roedores. Estes tumores não foram encontrados em animais fêmeas, em grupos de controle de solução salina ou comparadores de insulina usando um veículo diferente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Glargilin® é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.

O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.

Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

As doenças intercorrentes, particularmente a infecção, geralmente resultam no aumento da dose de insulina.

Os pacientes devem ser instruídos a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia (alteração na distribuição de gordura no

subcutâneo, neste caso, causado pela aplicação da medicação repetidas vezes no mesmo local) e amiloidose cutânea localizada (depósito de amiloide, uma substância que surge de lesões na pele). Há um risco potencial de absorção retardada de insulina e piora do controle glicêmico após injeções de insulina em locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resultou em hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue). O monitoramento da glicose no sangue é recomendado após a mudança no local da injeção, e o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos pode ser considerado (vide “9. Reações adversas”).

Hipoglicemia

O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória após hipoglicemia).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contra-regulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, sob certas circunstâncias, assim como com todas as insulinas, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide “6. Interações Medicamentosas”). Nestas circunstâncias, a

hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.
A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia.
A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide “6. Interações Medicamentosas”).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato de a ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Doenças intercorrentes

O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com

diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc.; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Precauções ao viajar

Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:

- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc.;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto referência Lantus®, determinado por dados de Farmacovigilância pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando insulina glargina (Lantus®) e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.

Estudos em animais, com doses de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. Insulina glargina pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.

Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.
Ajustes das doses de insulina,dieta ou ambos podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.
Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.
Crianças: Glargilin® pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade. O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.
Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido.
Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.
Insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide “9. Reações Adversas”), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Os betabloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra-regulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

Casos de insuficiência cardíaca com pioglitazona foram relatados quanto utilizada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Se a pioglitazona for usada em combinação com a injeção de insulina glargina recombinante, devem ser observados sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, como ganho de peso e edema. Se algum sinal de doença cardíaca piorar, a pioglitazona deve ser descontinuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Glargilin® deve ser mantida fechada em temperatura entre 2 e 8°C. Não deve ser congelada ou mantida próxima à bandeja de gelo. Glargilin® deve ser mantida longe da luz e calor.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Refil aberto (em uso):
Após aberto, válido por quatro semanas (28 dias).
Não congelar e descartar caso o produto tenha sido congelado.
Caso a refrigeração não seja possível, o refil em uso pode ser mantido sem refrigeração por até 28 dias, protegido do calor e luz diretos, em temperatura ambiente, até 30ºC.
O produto não refrigerado, em uso ou não, deve ser descartado após o período de 28 dias.
Se o refil estiver em uso na caneta, não armazená-lo na geladeira.
Características físicas e organolépticas
Solução incolor estéril.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Glargilin® é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrada intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção, para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não aplicar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada (vide "5. Advertências e precauções" e "9. Reações adversas"). A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide.

Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.

• Instruções para uso dos refis de Glargilin®

Glargilin® em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina deve ser utilizada no mecanismo de injeção da caneta. O usuário deve saber operar o mecanismo corretamente e ter conhecimento dos possíveis problemas e medidas corretivas a tomar (ler o manual de instruções ao adquirir a caneta). Em caso de dúvidas relacionadas à caneta e sua utilização, entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM.

Inspecionar cada refil antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água. Como Glargilin® em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina não é uma suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

Antes de inserir na caneta, manter o refil de Glargilin® em temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Siga cuidadosamente as instruções contidas no manual de instruções da caneta.

Glargilin® não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação de Glargilin® ou causar a sua precipitação. Não encher os refis vazios.

Em casos de mau funcionamento da caneta, você pode transferir a insulina do refil para uma seringa (adequada para uma insulina de 100 UI/mL) e utilizá-la para injeção. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos.

Após a inserção de um novo refil, verificar se a caneta compatível para aplicação de insulina está funcionando corretamente antes de injetar a primeira dose. Veja o manual de instruções da caneta para maiores detalhes.

POSOLOGIA

Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.

Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada de Glargilin®, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide “5. Advertências e Precauções”). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico do produto Lantus® com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

Glargilin® não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.
Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com Glargilin®, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 U/mL uma vez ao dia, para insulina glargina 100U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de insulina glargina 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/ml que será descontinuada.
Nos estudos clínicos realizados com o produto Lantus® quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para Lantus® (insulina glargina) administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, UI, da Lantus® por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para Lantus® uma vez ao dia, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses de Glargilin® e outras insulinas ou antidiabéticos orais. A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Populações especiais

Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Glargilin® em pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose.

O perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

População com falência/comprometimento renal: a dose de insulina do paciente com comprometimento renal pode precisar ser reduzida devido ao metabolismo reduzido da insulina. A dose de insulina do paciente com falência renal pode precisar ser reduzida.

População com comprometimento hepático: a dose de insulina do paciente com comprometimento hepático pode precisar ser reduzida devido à baixa habilidade para gliconeogênese e metabolismo reduzido da insulina.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose de Glargilin® ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de Glargilin®, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia (muito comum > 1/10)

Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina e/ou haja dieta e exercícios não-controlados em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de

neuroglicopenia são precedidos por sinais de contra-regulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contra-regulação e os sintomas.

Reações do tecido cutâneo e subcutâneo (comum > 1/100 e ≤ 1/10)

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observado que a lipo-hipertrofia pode ocorrer em 1 a 2% dos pacientes, enquanto a lipoatrofia era incomum. Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações (vide “5. Advertências e Precauções”).

Local da injeção (comum > 1/100 e ≤ 1/10) e reações alérgicas (rara > 1/10.000 e ≤ 1.000)

Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Visão (rara > 1/10.000 e ≤ 1.000)

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada

com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar amaurose.

Outras reações (raras > 1/10.000 e ≤ 1.000 ou muito raras ≤ 0,01%)

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

População pediátrica

Em geral, o perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização do medicamento comparador (Lantus®) incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida. Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física

podem ser necessários. Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3348.0001

Farmacêutico responsável: Herbert Silva Bathemarque CRF-MG: 20.253

Fabricado por: Gan & Lee Pharmaceuticals - Pequim, China.

Registrado e importado por: BIOMM S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil.

CEP: 34018-000

Ou

Fabricado por: Gan & Lee Pharmaceuticals, Pequim, China.

Registrado, importado e embalado por: BIOMM S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil. CEP: 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10

Indústria Brasileira.

® Marca Registrada

SAC 0800-057-2466

Venda ou uso sob prescrição médica

Venda proibida ao comércio para os produtos com destinação institucional

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/09/2021.

Foi atualizada conforme bula do medicamento comparador aprovada pela ANVISA em 07/05/2021

G&L Abr/21 LG01-PI-05

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/092022	A ser gerado no peticionamen-to eletrônico	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	0260538/22-4	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	19/09/2022	VP: ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL
02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/12/2021	VP: -DIZERES LEGAIS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VPS: -DIZERES LEGAIS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/07/2021	2931765/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2553166/21-4	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogaria	01/07/2021	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - POSOLOGIA E MODO DE USAR; - REAÇÕES ADVERSAS.		
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	1670041/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2020	VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0394051/19-9	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	24/04/2020	VPS: - RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Refil carpule 100 UI/mL
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2019	3556144/19-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	20/04/2020	VP: - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2019	3259917/19-0	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	13/03/2020	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2015	0517195/15-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	09/07/2018	Bula referente ao registro inicial	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

GLARGILIN®

(insulina glargina)

BIOMM S.A.

Solução injetável

100 U/mL

Bula para o profissional de saúde

Glargilin®

insulina glargina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 100 unidades/mL.

Está disponível em embalagem contendo 1 caneta descartável preenchida com 3 mL de solução injetável.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 100 unidades de insulina glargina derivada de DNA* recombinante (equivalente a 3,64 mg).

Excipientes: metacresol, glicerol, cloreto de zinco, água para injetáveis, ácido clorídrico (ajuste de pH) e hidróxido de sódio (ajuste de pH).

* DNA = ácido desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glargilin® é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitem de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Glargilin® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para mostrar comparabilidade entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®, com base em:

Estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus® com 41 pacientes DM1.

Estudo de fase 3 de não-inferioridade de Eficácia e Segurança, realizado em 278 pacientes diabéticos do tipo 2, no qual 139 receberam Glargilin®.

Um terceiro estudo, também tendo como desfechos eficácia e segurança em pacientes diabéticos do tipo 2, coletou dados sobre imunogenicidade, comparativos entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®.

Estudo de Fase I realizado com o produto GLARGILIN®:

Foi realizado entre 2015 e 2016 um estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus®. Quarenta e um (41) pacientes DM1 foram incluídos e receberam ambas as insulinas em desenho cruzado. O desenho cruzado foi escolhido para reduzir a variabilidade entre os indivíduos, permitindo que cada paciente servisse como seu próprio controle. A dose do medicamento de estudo administrada (0,4 U/kg) provoca uma resposta robusta em indivíduos com DM1 [Heise et al. 2004] e é consistente com as informações de prescrição para Lantus®.

O estudo de clamp é a técnica padrão-ouro para avaliação de biossimilaridade de insulinas, conforme determinado pelo Guia da EMA para o desenvolvimento de insulinas biossimilares e recomendado pela ANVISA.

Os desfechos primários deste estudo foram escolhidos com base na orientação da EMA e ANVISA [EMA 2015; ANVISA 2015], indicando que a AUC e Cmáx são parâmetros-chave para estabelecer a bioequivalência de PK e PD e a similaridade dos produtos foi satisfatoriamente comprovada.

Neste estudo, a bioequivalência foi definida como o IC de 90% ou 95% da razão da média geométrica do LS para cada parâmetro de PK ou PD, respectivamente, estando totalmente contido dentro do intervalo de 0,8 a 1,25.

Notavelmente, a bioequivalência da PK foi demonstrada para a AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} e C_{max}. Com base na relação dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® sustentam um perfil PK / PD comparativamente uniforme.

Com base na razão dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e o GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® foram verificados acima da duração do período de observação, suportando um perfil de PK/PD relativamente sem pico.

Em resumo, no estudo de fase 1 de PK e PD, Glargilin® demonstrou bioequivalência em relação à Lantus® para ambos os desfechos primários de PK (AUC_{ins} e C_{max}) e no desfecho primário de PD (GIR_{max}).

Os perfis médios de PK/PD foram similares entre Glargilin® e Lantus®.

Glargilin® foi bem tolerada, sem maiores achados de segurança.

Estudos de Fase III realizados com o produto GLARGILIN®:

Diabetes tipo 2

O estudo de fase 3 de não-inferioridade comparativo, aberto, randomizado em grupos paralelos para avaliar eficácia e segurança de Glargilin® *versus* Lantus® em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada com terapia com antidiabéticos orais, comprovou a não inferioridade de Glargilin®. Após concluída a visita de recrutamento, 278 sujeitos entraram no estudo comparativo de 24 semanas e foram randomizados para o grupo Glargilin® ou grupo Lantus® em razão 1:1. O critério primário de eficácia neste estudo foi comparar a alteração no HbA1c do basal para o período de tratamento de 24

semanas nos dois grupos de tratamento. Critérios secundários de eficácia incluíram comparação da glicose sanguínea média nos dois grupos (8 pontos de tempo de valor de glicose sanguínea em 24 horas), comparação da glicose sanguínea em jejum do basal para o desfecho nos dois grupos de tratamento e comparação da taxa de incidência de hipoglicemia nos dois grupos de tratamento.

Com relação à variável primária de eficácia, ao final da semana 24, HbA1c teve uma redução significativa de 0,72% no grupo Glargilin® e 0,64% no grupo Lantus®, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na população por protocolo. Resultados similares foram observados para a população total de análise. Para determinar não-inferioridade, um intervalo de confiança unilateral de 95% sobre a diferença de HbA1c de Lantus®-Glargilin® foi calculado. Como o limite inferior do intervalo de confiança sobre a diferença em HbA1c em Lantus® - Glargilin® é maior que o valor clinicamente significativo de ~0,5, concluiu-se que Glargilin® é não inferior à Lantus®.

Com relação aos parâmetros secundários de eficácia, a glicose sanguínea em jejum teve redução significante de 20,1% no grupo Glargilin® e 19,7% no grupo Lantus® ao final da semana 24 do período de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A mudança na glicose sanguínea do basal para o período de tratamento de 24 semanas foi calculada em cada um dos 8 pontos de tempo. Perfil de glicose sanguínea mostrou que a terapia com Glargilin® em Lantus® reduziu glicose sanguínea em todos os pontos de tempo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. 8,8% dos sujeitos no grupo Lantus® tiveram eventos de hipoglicemia, significativamente mais comparados com os 2,4% no grupo Glargilin® ao final da semana 2 de tratamento. Ao final da semana 12, os eventos hipoglicêmicos foram significativamente maiores no grupo Lantus® (13,6%) do que no Glargilin® (5,5%). Ao final da semana 20 e 24, as proporções de casos de eventos hipoglicêmicos foram maiores no grupo Lantus® do que no Glargilin® porém sem significância estatística.

A eficácia de Glargilin® foi ainda avaliada por meio de um estudo clínico multicêntrico aberto, randomizado, comparativo com duplo cruzamento em 70 pacientes com diabetes tipo 2 e com duração de 28 semanas.

Dados de eficácia primária são valores de HbA1c no basal e no desfecho (16 semanas e 28 semanas de tratamento). Valor inicial de hemoglobina glicada na população por protocolo foi de 9,0 ± 1,6% (mediana 9,0% e faixa interquartil 7,8-10,7%). Após 4 meses

de terapia, independentemente do tipo de insulina administrado, o nível de hemoglobina glicada diminuiu de maneira estatisticamente significativa para 7,9 ± 1,4% (mediana 7,7% faixa interquartil 6,8-8,8%) p=0,000001, sem mudanças significativas no mês 7 de terapia após troca da insulina – 8,2 ± 1,6% (mediana 7,9% faixa interquartil 6,8-9,5%) p=0,214. No desfecho (28ª semana de terapia) valores de hemoglobina glicada nos pacientes do grupo 1 (troca de Glargilin® pra Lantus®) constituíam 8,1 ±1,5% (mediana 7,7 faixa interquartil 6,8-9,0%), enquanto no grupo 2 (troca de Lantus® para Glargilin®) 8,3 ± 1,7% (mediana 8,0% faixa interquartil 6,1±11,0%); estes valores foram significativamente melhores que os obtidos "antes do tratamento" (p<0,001), mas não houve diferenças (p=0,356).

Não houve diferenças entre os grupos em relação à produção de anticorpos anti-insulina (p = 0,492) e sequência de administração (p = 0,114). A dose de insulina ao final do período de titulação foi de 28,6 ± 11,9 U/d no grupo que iniciou com Glargilin® e 31,7 ± 14,1 U/d no grupo que iniciou com Lantus® (p = 0,031). A troca entre os grupos não acarretou ajuste da dose (p = 0,699). Não houve diferenças nos episódios de hipoglicemia sintomática ou confirmada entre os grupos.

Os estudos descritos a seguir foram realizados com o produto comparador Lantus® e constam na bula de Glargilin® de acordo com a nota de esclarecimento da ANVISA 002/2016.

A eficácia geral da insulina glargina administrada uma vez ao dia no controle metabólico foi comparada à eficácia da insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia, em estudos abertos randomizados, ativo-controles, paralelos envolvendo 2327 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 1563 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glicohemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relataram episódios hipoglicêmicos comparado com pacientes utilizando insulina humana NPH.

Diabetes tipo 1 – adulto (vide tabela 1)

Em estudos de fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=1119) foram randomizados para o tratamento basal-bolus com Lantus® uma vez ao dia ou insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia e tratados por 28 semanas. Insulina humana regular foi administrada

antes de cada refeição. Lantus® foi administrada antes de se deitar. A insulina NPH foi administrada uma vez ao dia ao se deitar ou de manhã e ao se deitar quando utilizada duas vezes por dia. Lantus® apresentou maior efeito na redução da glicose de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, porém foi comparável com a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, em seu efeito na glicohemoglobina e na incidência de hipoglicemia noturna e severa. Comparada à insulina humana NPH administrada uma vez ao dia, Lantus® apresentou efeito semelhante na glicemia de jejum e glicohemoglobina. Entretanto, poucos voluntários recebendo Lantus® relataram episódios de hipoglicemia severa após a titulação inicial, do mês 2 do estudo em diante, (0,9% *vs.* 5,6%, p<0,05) e poucos pacientes relataram episódio de hipoglicemia noturna (11,0% *vs.* 21,3%, p < 0,05). Foi relatada hipoglicemia com frequência semelhante durante o primeiro mês dos estudos após o início do tratamento com Lantus® comparado à insulina humana NPH (data on file, sanofi-aventis).

Em outro estudo fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n = 619) foram tratados por 16 semanas com um regime de insulina basal-bolus onde a insulina lispro foi usada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada uma vez ao dia ao se deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes ao dia. Lantus® apresentou maior efeito na redução da glicemia de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia. Lantus® e insulina NPH apresentaram efeito semelhante na glicohemoglobina, com número semelhante de pacientes relatando episódio de hipoglicemia (Raskin et al, 2000).

Diabetes tipo 2 (vide tabela 1)

Em um estudo fase III (n=570), Lantus® foi avaliada por 52 semanas como parte de um regime de terapia combinada com insulina e agentes antidiabéticos orais (sulfonilureia, metformina, acarbose ou combinação destes fármacos). Lantus® administrada uma vez ao dia ao se deitar foi tão efetiva quanto a insulina humana NPH administrada uma vez ao dia ao se deitar na redução da glicohemoglobina e da glicemia de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com Lantus® relataram episódios de hipoglicemia noturna após início da titulação, do mês 2 do estudo em diante. O benefício de Lantus® foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes que não foram tratados previamente com insulina [Lantus®: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%; p < 0,05] (Massi-Benedetti et al, 2003).

Em outro estudo fase III, em pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam usando agentes antidiabéticos orais (n=518), um regime basal-bolus de Lantus®, uma vez ao dia ao deitar ou insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia foi avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. Lantus® apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glicohemoglobina e glicose de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com Lantus® relataram hipoglicemia noturna do mês 2 do estudo em diante em relação a voluntários tratados com insulina NPH duas vezes por dia (29,8% versus 37,9%, p=0,0582) (Rosenstock et al. 2001).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 2)

Em um estudo clínico, randomizado, controlado, em crianças (faixa etária de 6 a 15 anos) (estudo 3003) com diabetes tipo 1 (n=349), os pacientes foram tratados por 28 semanas com regime de insulina basal-bolus em que a insulina humana regular foi utilizada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glicohemoglobina e na incidência de hipoglicemia foram observados em ambos os grupos de tratamento (Schober E et al. 2002).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (1 a 6 anos)

Um estudo de 24 semanas de grupo paralelo foi conduzido em 125 crianças com diabetes mellitus tipo 1, com idades entre 1 a 6 anos (61 crianças de 2 a 5 anos no grupo da insulina glargina e 64 crianças de 1 a 6 anos no grupo insulina NPH), comparando insulina glargina administrada uma vez ao dia pela manhã à insulina NPH administrada uma ou duas vezes ao dia como insulina basal. Ambos os grupos receberam insulina em bolus antes das refeições.

O objetivo primário do estudo foi comparar os dois regimes de tratamento em termos de hipoglicemia. O resultado composto primário consistiu em: monitoramento contínuo das excursões de glicose abaixo de 70mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG <70mg/dL e episódios sintomáticos de hipoglicemia.

A taxa de eventos sintomáticos de hipoglicemia é o componente mais comumente usado e clinicamente relevante do resultado composto. As taxas de eventos sintomáticos de hipoglicemia foram numericamente inferiores no grupo da insulina glargina, tanto no geral (25,5 episódios por paciente-ano, versus 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, versus 3,65 para NPH).

As variabilidades de hemoglobina glicada e glicose foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Não foram observados novos alertas de segurança neste estudo.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[c]	Hipoglicemia severa[d]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	222	7,98 (0,01)	152,8 (- 16,7)	11,0%[g]	0,9%[g]
	1 x insulina humana NPH	218	7,95 (- 0,05)	147,6 (- 21,8)	21,3%	5,6%
Com insulina lispro	1 x Lantus®	73	7,11 (- 0,25)	144,2 (- 26,5)	6,8%	2,7%
	1 x insulina humana NPH	69	7,46 (- 0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6)[g]	18,9%	3,4%
	2 x insulina humana NPH	345	7,69 (- 0,05)	155,9 (- 13,0)	21,6%	4,4%
Com insulina lispro	1 x Lantus®	237	7,66 (- 0,03)	144,4 (- 30,6) [g]	9,9%	0,9%
	2 x insulina humana NPH	240	7,64 (- 0,05)	162,9 (- 9,9)	10,0%	0,4%

Diabetes mellitus tipo 2

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa[f]
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x Lantus®	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5%[g]	1,8%
	1 x insulina humana NPH	204	8,24 (- 0,63)	129,4 (- 56,0)	22,8%	0,5%
Uso prévio de insulina	1 x Lantus®	67	9,05 (0,31)	128,0 (- 19,6)	19,4%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,7(- 20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sem agentes antidiabéticos orais						
Uso prévio de insulina basal uma vez ao dia	1 x Lantus®	52	8,07 (- 0,34)	153,0 (- 15,1)	13,7%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	48	7,92 (- 0,45)	142,9(- 22,3)	25,0%	0,0%
Uso prévio de insulina basal mais de uma vez ao dia	1 x Lantus®	207	8,15 (- 0,44)	138,8 (- 25,4)	29,8%	0,5%
	2 x insulina humana NPH	211	7,96 (- 0,61)	144,9 (- 20,3)	37,9%	2,4%

a = Número de voluntários randomizados e tratados

b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL

c = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar-se até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo

d = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; com glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo

e = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar-se até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo

f = Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; do mês 2 ao final do estudo

g = $p < 0,05$; Lantus® comparada à insulina humana NPH

Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrica

População diabética	Tratamento	n[a]	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)[b]	Hipoglicemia noturna[e]	Hipoglicemia severa[f]
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8%[g]	8,6%
	1 x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (- 14,0)	6,5%	4,3%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9% [g]	10,3% [g]
	1 x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (- 6,3)	1,8%	7,0%

Flexibilização da dose diária

A segurança e eficácia da Lantus® administrada antes do café da manhã, antes do jantar, ou antes de dormir, foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado. Nesse estudo em pacientes com diabetes tipo 1 (estudo G) (Hamann, A. 2003) (n= 378), que foram também tratados com insulina lispro às refeições, Lantus® administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da Lantus®, administrada antes do café da manhã ou na hora de dormir, também foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado (estudo H) (Fritsche, A. 2003) (n=697) em pacientes com diabetes tipo 2 não mais adequadamente controlados com tratamento oral. Todos os pacientes nesse estudo também receberam glimepirida 3 mg diariamente. Lantus® administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto Lantus® administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de Lantus® em diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento	**Estudo G – 24 semanas**			**Estudo H – 24 semanas**		
Tratamento em combinação com:	**Insulina lispro**			**Glimepirida**		
	Lantus® - Café da manhã	Lantus® - Jantar	Lantus® - Antes de dormir	Lantus® - Café da manhã	Lantus® - Antes de dormir	NPH - Antes de dormir
Número de indivíduos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA1c						
Média Basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Média Final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Alteração média do basal	- 0,17	- 0,11	- 0,04	- 1,26	- 0,95	- 0,82
Dose de insulina basal (U)						
Média Final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Alteração média do basal	5,0	1,8	1,5			
Dose de insulina total (U)				NA**	NA**	NA**
Média Final	53,3	54,7	51,5			
Alteração média do basal	1,6	3,0	2,3			

* Intenção de tratamento ** Não aplicável

Diabetes tipo 2 – adulto (controle glicêmico)

Em um estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, de 24 semanas (estudo J) em pacientes com diabetes tipo 2 (n=756) com HbA1c > 7,5% (média de 8,6%) com um ou dois agentes antidiabéticos orais, adicionou-se ao regime anterior Lantus® ou insulina NPH, uma vez ao dia, ao se deitar. Para alcançar o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L), as doses da Lantus® e NPH foram ajustadas de acordo com a titulação de dose descrita na tabela 4 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

Tabela 4: Titulação de dose no estudo J:

Período	**Dose ou ajuste de dose**
Início do tratamento	10 U/dia
Ajuste a cada 7 dias baseado na glicemia de jejum como descrito a seguir:	
Média da glicemia de jejum ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 8 U
Média da glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e < 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 6 U
Média da glicemia de jejum ≥ 120 mg/dL (6,7 mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 4 U
Média da glicemia de jejum > 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e < 120 mg/dL (6,7 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 2 U
Então manter o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	

Utilizando-se este esquema de titulação de dose, a HbA1c foi reduzida a uma média de 6,96% com Lantus® e a 6,97% com insulina NPH. Mais da metade dos pacientes em cada grupo alcançou um valor de HbA1c ≤ 7,0% (Lantus®, 58%; insulina NPH, 57,3%; a dose média no desfecho do estudo foi de 47,2 U para Lantus® e 41,8 U para NPH). No grupo tratado com Lantus®, 33,2% dos pacientes alcançaram a eficácia do desfecho primário (valor de A1c ≤ 7,0% na ausência de hipoglicemia noturna confirmada ≤ 72 mg/dL [4 mmol/L]), comparada a 26,7% no grupo tratado com NPH (p = 0,0486).

Um número menor de pacientes tratados com Lantus® apresentou hipoglicemia noturna comparado com pacientes tratados com insulina NPH. Outros estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo E, F e G) mostraram resultados semelhantes com menor incidência de hipoglicemia noturna em pacientes tratados com Lantus® comparados aos tratados com NPH.

Retinopatia diabética

Os efeitos da Lantus® na retinopatia diabética foram avaliados num estudo amplo de 5 anos, NPH-controlado, em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia

do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O resultado primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do desfecho do estudo. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela a seguir para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção ao tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da Lantus® à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	Lantus® (%)	NPH (%)	Diferença [a,b] (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	- 1,98% (2,57%)	- 7,02% a 3,06%
Intenção ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = Lantus® - NPH

b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento:

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH. (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes) (Witthaus E et al. 2001).

Estudo ORIGIN (Estudo 4032)

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention – Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo internacional multicêntrico, randomizado, com desenho fatorial 2x2 conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum alterada (GJA), com tolerância a glicose alterada (TGA) ou início de diabetesmellitus tipo 2 e evidência de doença cardiovascular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber Lantus® (n = 6264), com valor titulado de 95 mg/dl ou menos na glicemia de jejum, ou tratamento padrão (n = 6.273). Os pacientes tinham a idade média de 63,5 anos, com duração média do diabetes de 5,8 anos naqueles com diabetes pré-existente, e média de HbA1c de 6,4%. A duração média do

acompanhamento foi de 6,2 anos. Ao final do estudo 81% dos pacientes distribuídos para tomar Lantus® ainda continuavam com o tratamento. Durante o tratamento a média de valores de HbA1c variou entre 5,9 e 6,4% no grupo Lantus®, e 6,2 e 6,6% no grupo de tratamento padrão durante o período de acompanhamento. A média de glicemia de jejum no grupo Lantus® esteve conforme o objetivo (< 95mg/dL) seguindo o valor titulado para o período do estudo. As taxas de hipoglicemia severa (participantes afetados por 100 participantes-/ano de exposição) foi de 1,05 para insulina glargina e de 0,30 para o grupo com tratamento padrão. Em geral, a hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% destes participantes durante os 6 anos de estudo (aproximadamente 0,6% por ano/participante). A média de alteração de peso corpóreo desde o início até a última consulta do tratamento foi 2,2kg maior no grupo Lantus® do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do Lantus® em dois desfechos de eficácia coprimários compostos. O primeiro foi o tempo para primeira ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular não-fatal, e o segundo foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer primeiro evento coprimário, ou procedimento de revascularização (cardíaco, carotídeo ou periférico), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:

- mortalidade por todas as causas
- desfecho microvascular composto
- desenvolvimento de diabetes tipo 2, em participantes com GJA e/ou TGA no início do estudo

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos coprimários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	Lantus® n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	Lantus® x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (097 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho coprimário			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
MI (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminúria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

Tabela 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	Lantus® (6264)	Tratamento padrão (6273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% CI)	0,72 (0,58 – 0,91)	

* TOTG ao final do estudo aconteceu após 3-4 semanas da descontinuação de Lantus®.

** Participantes com pré-diabetes (GJA ou TGA) no início do estudo, baseado na performance de TOTG.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o primeiro evento de qualquer tipo de câncer ou um novo câncer durante o estudo foi similar entre os dois grupos com hazard ratio de 0,99 (0,88, 1,11) e 0,96 (0,85, 1,09) respectivamente.

A participação em ORIGIN por uma média de 6,2 anos demonstrou que o tratamento com Lantus® não altera o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando comparado com a terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, controle metabólico foi mantido em baixo nível de glicemia com a diminuição da porcentagem de participantes desenvolvendo diabetes, ao custo de um modesto aumento em hipoglicemia e ganho de peso.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: "A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes." (Hamann, A. 2003) e Estudo H: "Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial." (Fritsche, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da Lantus®: "The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients." (Riddle, M. C. 2003); "Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes." (Ratner, R.E. 2000); "Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with

bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes." (Yki-Jarvinen, H. 2000); "Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure." (Karacovsky-Bielesc, G. 2002); "Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin." (Rosenstock, J. 2001); "Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice." (Schreiber, S.A. 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Glargilin® é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor.

Glargilin® é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de Glargilin®], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide "Propriedades Farmacocinéticas"). Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabolitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana.

Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptores IGF-1 e a subsequente

ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com insulina glargina, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

Propriedades Farmacocinéticas: o $t_{1/2}$ de Glargilin® é de alguns minutos, similar a outras insulinas.

As características de ação da insulina dependem da sua taxa de liberação. Dentre sujeitos sadios ou diabéticos para os quais insulina glargina é subcutaneamente injetada, ela é liberada mais lentamente e tem duração mais prolongada da ação que insulina NPH, e não apresenta um pico pronunciado, portanto, insulina glargina tem função estável e de longa duração na redução dos níveis de glicose sanguíneos, seu tempo de ação pode alcançar até 24 horas.

Se administrada subcutaneamente uma vez ao dia, as concentrações séricas de insulina podem alcançar estado estável 2~4 dias após a primeira injeção.

A absorção de insulina glargina é afetada pela tecnologia de injeção, dieta, exercício ou doenças. Portanto, o efeito de redução de glicose pode variar entre indivíduos e/ou no próprio indivíduo.

O estudo de fase 1, de clamp euglicêmico comparativo de farmacocinética e farmacodinâmica de Glargilin® *versus* o produto biológico comparador (Lantus®, Sanofi-Aventis), foi realizado em 16 voluntários sadios. A técnica de clamp euglicêmico utilizou dose de 0,4U/kg de cada insulina. As concentrações plasmáticas de ambas as insulinas mostraram atividade metabólica constante durante 24h (P <0,.05). Não houveram diferenças significativas entre as INS-AUC0-24h, INS-Cmax e INSTmax entre as duas preparações de glargina (P >0.05). Os resultados mostraram que Glargilin® e Lantus® são bioequivalentes.

Dados pré-clínicos de segurança: dados pré-clínicos não mostram risco para humanos baseado em estudos convencionais de farmacodinâmica primária, farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e toxicidade de dose repetida, assim como imunogenicidade.

Toxicidade genética

A insulina glargina não foi mutagênica em testes para detecção de mutações genéticas em bactérias e células de mamíferos (teste de Ames e HGPRT) e em testes para detecção de aberrações cromossômicas (citogenética *in vitro* em células V79 e *in vivo* em hamsters chineses).

Toxidade reprodutiva

Ratas receberam insulina glargina subcutânea (SC) antes do acasalamento para a gravidez, a dose atingiu 0,36 mg/kg/d. Coelhas grávidas receberam 0,072 mg/kg/d SC durante a organogênese, que é respectivamente cerca de 7 vezes e 2 vezes a dose inicial subcutânea recomendada em humanos de 10U/d (0,008mg/kg/d). O efeito da insulina glargina em ratos e coelhos não é significativamente diferente da insulina humana. No grupo da dosagem alta, duas de cinco ninhadas de coelhos apresentaram dilatação ventricular. A fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial não foram anormais.

No teste combinado de fertilidade do rato, pré-natal e pós-parto, os ratos receberam insulina glargina SC 0,36 mg/kg/d, calculada em mg/m^2, que é 7 vezes a dose inicial humana subcutânea recomendada de 10U/d (0,008 mg/kg/d). Neste teste pode-se observar toxicidade materna relacionada à dose causada pela hipoglicemia, incluindo morte. Consequentemente, uma redução da taxa de procriação ocorreu apenas no grupo de alta dose. Efeitos semelhantes foram observados com insulina NPH.

Carcinogênese

Em camundongos e ratos, estudos padrão de carcinogenicidade de dois anos com insulina glargina foram realizados em doses de até 0,455 mg/kg, que foi aproximadamente 5 e 10 vezes a dose inicial humana SC recomendada de 10U/dia (0,008 mg/kg/d). Os histiocitomas foram encontrados nos locais de injeção em ratos e camundongos machos em grupos contendo veículos ácidos e são considerados uma resposta à irritação e inflamação crônica do tecido em roedores. Estes tumores não foram encontrados em animais fêmeas, em grupos de controle de solução salina ou comparadores de insulina usando um veículo diferente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Glargilin® é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.

O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.

Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

As doenças intercorrentes, particularmente a infecção, geralmente resultam no aumento da dose de insulina.

Os pacientes devem ser instruídos a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia (alteração na distribuição de gordura no subcutâneo, neste caso, causado pela aplicação da medicação repetidas vezes no mesmo local) e amiloidose cutânea localizada (depósito de amiloide, uma substância que surge de lesões na pele). Há um risco potencial de absorção retardada de insulina e piora do controle glicêmico após injeções de insulina em locais com essas reações. Foi relatado

que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resultou em hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue). O monitoramento da glicose no sangue é recomendado após a mudança no local da injeção, e o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos pode ser considerado (vide “9. Reações adversas”).

Hipoglicemia

O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória após hipoglicemia).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contra-regulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, sob certas circunstâncias, assim como com todas as insulinas, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo, nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide “6. Interações Medicamentosas”). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem

notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.

A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia.

A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide “6. Interações Medicamentosas”).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato de a ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Doenças intercorrentes

O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc.; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Precauções ao viajar

Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:

- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc.;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto referência Lantus®, determinado por dados de Farmacovigilância pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando insulina glargina (Lantus®) e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.

Estudos em animais, com doses de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. Insulina glargina pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.

Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.

Ajustes das doses de insulina, dieta ou ambos podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.
Crianças: Glargilin® pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração de insulina glargina em crianças abaixo de 2 anos de idade. O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.
Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.
Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido.
Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.
Insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.
Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide “9. Reações Adversas”), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.
Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Os betabloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra regulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

Casos de insuficiência cardíaca com pioglitazona foram relatados quando utilizada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Se a pioglitazona for usada em combinação com a injeção de insulina glargina recombinante, devem ser observados sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, como ganho de peso e edema. Se algum sinal de doença cardíaca piorar, a pioglitazona deve ser descontinuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Canetas não abertas:

Glargilin® caneta descartável deve ser armazenada em temperatura entre 2 e 8ºC e não deve ser congelada ou mantida próxima da bandeja de gelo do refrigerador. Este produto

deve ser mantido longe da luz e calor. Antes de utilizar a caneta, mantê-la à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Canetas em uso:
Após aberto, válido por 4 semanas (28 dias), protegido da luz e do calor.
Conservar em temperatura ambiente até 30ºC. As canetas em uso não devem ser armazenadas sob refrigeração.
Descartar o produto caso tenha congelado. Descartar as canetas mantidas fora da refrigeração após 28 dias.

Características físicas e organolépticas
Solução incolor estéril.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Glargilin® é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrada intravenosamente.
Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um local diferente para cada injeção, para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não aplicar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada (vide “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”). A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e

consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.

Instruções para uso da caneta descartável Glargilin®

Por favor, leia completamente estas instruções de uso e siga as instruções cuidadosamente antes de utilizar sua caneta descartável Glargilin®, mesmo que você tenha usado um dispositivo de caneta de injeção semelhante anteriormente.

Só utilize a caneta conforme indicação do seu médico.

Glargilin® apresenta-se em refis lacrados nas canetas injetoras descartáveis.

Inspecionar a caneta antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por não ser suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

Glargilin® não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação de Glargilin® ou causar a sua precipitação.

Não use qualquer outro tipo de insulina sem a orientação médica.

Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta.

A caneta preenchida de Glargilin libera dosagens de 1 a 60 unidades, de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Informação importante

- Só use a caneta depois de ter recebido treinamento adequado do seu profissional de saúde.
- Sempre descarte a caneta em conformidade com os regulamentos locais depois de tê-la usado.
- Utilize sempre uma nova agulha na caneta para cada injeção.
- Mantenha sempre a caneta tampada quando não estiver utilizando-a.
- Sempre verifique a data de validade antes de usar.
- Esta é uma caneta de injeção descartável preenchida de dose múltipla e de dose variável.
- Para limpar a caneta, um pano úmido é suficiente.
- Substitua a agulha da caneta após cada utilização e não guarde a caneta com a agulha conectada.
- Guarde este folheto para consulta futura.

Características técnicas

Cada caneta contém um total de 300 unidades de insulina. Você pode ajustar dosagens de 1 a 60 unidades de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Contato

Se você tiver quaisquer dúvidas ou problemas relacionados com a caneta, consulte o seu médico e/ou entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. 0800-057-2466.

Desenho


Tampa externa da agulha da caneta
Tampa interna da agulha da caneta
Agulha da caneta
Tampa da caneta
Lacre protetor
Suporte do carpule
GLARGILIN
Indicador de dose
Janela de exibição
Seletor de dosagem
Botão injetor

Advertências

Informações importantes de risco

Se as seguintes instruções não forem observadas, há o risco de receber uma dose incorreta de medicação. Se você tiver alguma dúvida sobre a sua saúde, consulte o seu médico imediatamente.

Para garantir a manipulação correta

- As crianças somente devem utilizar a caneta para auto-injeção se tiverem atingido a idade de 7 anos e estiverem sendo supervisionadas por adultos treinados com experiência em seu uso.
- A caneta não deve ser usada por pacientes cegos ou deficientes visuais sem a assistência de pessoas com treinamento adequado.
- Armazenar a caneta fora do alcance das crianças e quaisquer outras pessoas que não estão familiarizadas com o manuseio adequado.
- Se você não entender ou não for capaz de executar um passo que é descrito no manual de instruções, entre em contato com seu médico ou o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. através do telefone 0800-057-2466.
-

Para assegurar o uso correto

- Só utilize a caneta com o tratamento que foi prescrito pelo seu médico. Siga as instruções dadas pelo seu médico sobre as partes adequadas do seu corpo para a injeção. Quaisquer alterações devem ser feitas sob a supervisão de um médico.
- Antes de usar a caneta, verifique visualmente a caneta, para garantir que não esteja danificada.
- Evite a transmissão de doenças, usando a caneta e agulhas da caneta apenas por uma pessoa.
- Evite dobrar ou quebrar a agulha da caneta. Uma vez que a agulha da caneta foi inserida na pele, não mude o ângulo da injeção. Alterar o ângulo pode dobrar ou quebrar a agulha da caneta. Uma agulha da caneta dobrada ou quebrada pode ficar presa no corpo ou ficar completamente sob a pele. Se uma agulha

quebrada da caneta ficar presa no corpo ou ficar sob a pele, procure ajuda médica imediatamente.

- Nunca submeta a caneta a temperaturas extremas, luz solar direta e condições de muito frio (por exemplo: dentro de um carro ou um congelador).
- Não deixe cair a caneta e não bata contra superfícies duras. Caso contrário, um teste funcional deve ser realizado antes da utilização da caneta novamente.
- Não mergulhe a caneta na água ou em qualquer outro líquido. Manuseie a caneta com cuidado.
- Nunca use a caneta se você tiver dúvidas sobre o seu adequado manuseio.
- Nunca aplique força excessiva na caneta. Nunca tente ultrapassar uma interrupção induzida pelo dispositivo através da aplicação de força. A caneta pode ser danificada e não funcionar adequadamente.
- Nunca tente você mesmo, reparar uma caneta danificada. Se a caneta estiver danificada, contate o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. 0800-057-2466

Informações Adicionais

Indicadores sonoros e táteis

Sua caneta apresenta indicadores sonoros e táteis ao definir a dose. Para cada unidade do medicamento que é adicionada à dose ou corrigida, é percebido um clique audível e tátil de resistência.

Agulhas compatíveis da caneta

Compatível com as principais agulhas disponíveis no mercado.

Descarte

Descarte a agulha de forma segura, conforme regulamentações locais e como orientado pelo médico.

Descarte a caneta após o carpule (refil) estar vazio. Você pode descartar a caneta de acordo com os regulamentos locais sobre resíduos ou juntamente com o lixo doméstico.

Como Aplicar o Medicamento Glargilin® em Canetas Descartáveis

1ª etapa: Verificação da insulina

A. Verifique o rótulo da caneta para certificar-se de que você está com a insulina correta.

B. Remova a tampa da caneta.

C. Verifique a aparência da insulina. Glargilin® é uma insulina límpida, incolor, se partículas sólidas e com consistência aquosa. Não use a caneta se a insulina estiver turva, com cor ou com partículas.

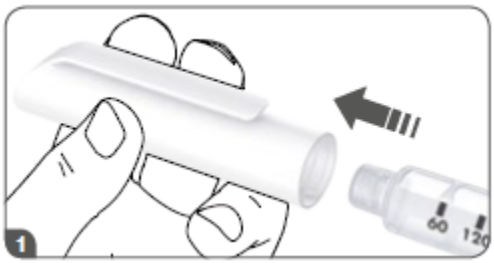
2ª etapa: Conectando a agulha na caneta

Use sempre uma agulha estéril nova para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação e possíveis entupimentos da agulha.

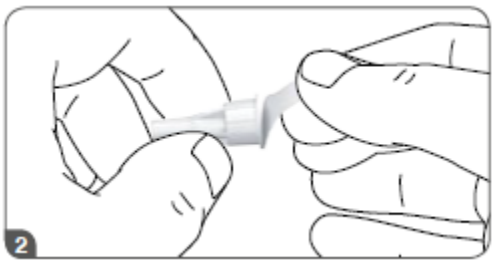
Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as “Instruções de uso” que acompanham as agulhas.

As agulhas mostradas nas figuras são ilustrativas.

Limpe o lacre de borracha com álcool.



Retirar a tampa da caneta.



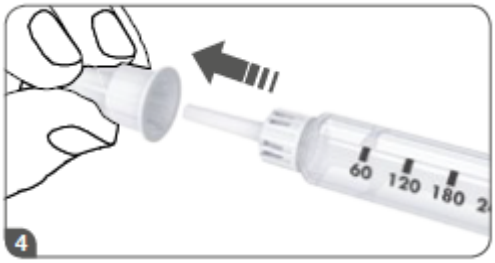
Retirar a película de proteção sobre a agulha.



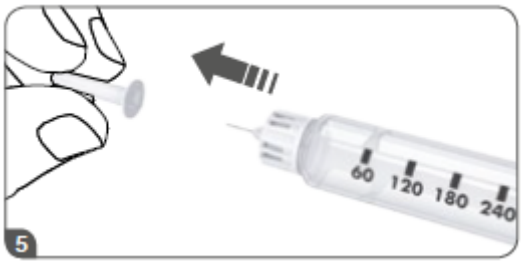
Encaixar a agulha na caneta mantendo-a em linha reta.

Nota:

O encaixe firme está assegurado quando aparafusado, mesmo sem um limite de parada perceptível.



Retirar a tampa exterior da agulha inserida na caneta e guardá-la para uso após a injeção.

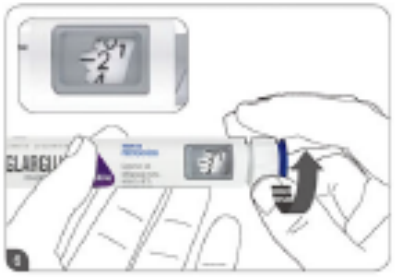


Retirar a proteção interior da agulha da caneta e descartá-la.

3ª etapa: Teste funcional

Importante:

Antes da primeira injeção, a caneta deve ser preparada de modo a remover as bolhas de ar do carpule (refil) para a dosagem exata e/ou para assegurar que a agulha não se encontre obstruída.



Selecionar uma dose de 2 unidades girando o botão de dose no sentido horário (2 cliques). Se necessário, a dose selecionada pode ser corrigida girando o botão de dose no sentido anti-horário.



Segurar a caneta na posição vertical (agulha da caneta apontada para cima). Tocar levemente com seu dedo no suporte do refil para permitir que subam as potenciais bolhas de ar de dentro do refil.

Nota

As bolhas de ar não estão sempre presentes. No entanto, este passo deve ser realizado para verificar o fluxo de medicamento através da agulha antes de cada injeção.



Pressionar o botão de pressão por todo o caminho até que uma resistência dura seja sentida para liberar a dose. O número '0' é visível no visor de exibição e se alinha com o indicador de dose.



Verificar se uma gotícula de líquido aparece na ponta da agulha inserida na caneta. Se não aparecerem gotas, repita as etapas 6-9 (teste funcional) até que uma gota apareça.

Importante: Caso nenhuma gota apareça depois de 5 tentativas, substitua a agulha da caneta (ver o passo 13) e repita o teste de funcionamento (ver as etapas de 6 -9).

4ª etapa: Seleção da dose

Você pode selecionar as dosagens de 1 em 1 unidade, sendo o mínimo 1 unidade e o máximo 60 unidades. Se você precisar de uma dosagem superior a 60, será necessário aplicar duas ou mais injeções.



Girar o botão de dose no sentido horário até que a dose prescrita se alinhe com o indicador de dose no visor. Se necessário, a dose pode ser corrigida girando o botão de dose no sentido anti-horário.

Importante:

Certifique-se de não apertar o botão de pressão durante o ajuste da dose para evitar a perda do medicamento.

Notas:

- Uma dose maior do que a quantidade de medicamento que existe na caneta não pode ser marcada.
- Se a dose for maior do que o volume existente de medicamento no carpule (refil), uma nova caneta deve ser usada para a dose remanescente.

5ª etapa: Injetando a dose

Ler as etapas 11 e 12, antes de proceder com a injeção.



Limpe a pele com um algodão embebido em álcool para limpar o local da injeção. Deixe o local da injeção secar antes de injetar a sua dose.

Segure a caneta de modo que o visor de exibição esteja visível durante a injeção. Aplique a agulha da caneta na pele e pressione o botão de pressão em todo o caminho até que uma parada dura seja sentida e o número '0' fique visível no visor de exibição e se alinhe com o indicador de dose.

Nota

Utilize a técnica de injeção recomendada pelo seu médico ou profissional de saúde.

6ª etapa: Segurando o botão injetor após a injeção



Assim que a dose completa tenha sido aplicada, mantenha o botão pressionado por mais 10 segundos. Em seguida, remova lentamente a caneta do local da injeção em um ângulo de 90°.

Nota

Manter o botão pressionado garante uma descarga completa da dose do medicamento.

Importante:

Não inclinar a caneta durante a injeção e remoção da pele para evitar danos pela agulha da caneta.

7ª etapa: Remoção e descarte da agulha

Sempre remova a agulha após cada aplicação e guarde a caneta sem nenhuma agulha afixada. Isto ajuda a prevenir:

- Contaminação e/ou infecção.
- Entrada de ar no reservatório da insulina e vazamento da insulina, o que pode provocar imprecisão da dosagem.



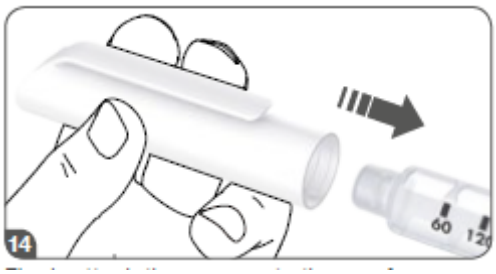
Substituir a tampa exterior da agulha com cuidado.

Desparafusar a agulha da caneta no sentido anti-horário e eliminar a agulha da caneta em segurança de acordo com os regulamentos locais ou orientação de seu médico.

Nota para profissionais de saúde

Sempre aderir aos regulamentos específicos que se aplicam a você em relação à substituição da tampa da agulha (recapeamento) e eliminação.

8ª etapa: Instalação da tampa da caneta



Fixar firmemente a tampa da caneta na caneta para proteção entre as administrações.

Perguntas mais frequentes

1. É necessário realizar o teste funcional antes de cada injeção?

- Sim. O teste funcional deve ser realizado para remover as bolhas de ar que se formam no carpule (refil) e para verificar o fluxo do medicamento através da agulha.

- Como em cada injeção uma nova agulha tem de ser usada, o teste funcional deve ser realizado antes de cada injeção.

2. Como eu sei que a injeção está completa?

- O botão está pressionado com firmeza em todo o caminho até que ele pare.
- O número '0' é visível no centro do visor do mostrador (*display*).
- Você lentamente contou até 10, enquanto você ainda está segurando o botão de pressão e a caneta-agulha ainda está em sua pele.

3. Por que eu tenho que contar até 10, mantendo o botão de pressão?

- Algumas gotas podem aparecer após o botão atingir a posição final.
- Segurando o botão por 10 segundos, a dose completa é injetada.

4. E se o botão de dose não puder ser conectado à dose necessária?

- O carpule (refil) da caneta pode não ter medicamento suficiente para aplicar a dose necessária.
- A caneta não permite uma dose maior ser pré-ajustada do que a que resta no carpule (refil).
- Injetar o medicamento residual e completar a dose com uma nova caneta, ou aplicar a dose completa com uma nova caneta.

Instruções para conservação

Se a sua caneta estive sob refrigeração, retire-a da refrigeração de 1 a 2 horas antes da injeção para que atinja a temperatura ambiente. A injeção de insulina fria é mais dolorosa. Mantenha sua caneta fora do alcance das crianças.

Conservar em local frio (temperatura entre 2° e 8°C) até o primeiro uso. Não congelar. Evitar contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

Após a retirada da caneta do ambiente frio para uso ou para reserva, você poderá utilizá-la por 28 dias. Durante esse período, a caneta pode ser armazenada seguramente à temperatura ambiente (até 30°C) e não deve ser armazenada em geladeira. Não utilize a caneta após esse período.

Não utilize a caneta após a data de vencimento gravada no rótulo da caneta ou no cartucho.

Proteja a caneta da luz e do calor.

Descarte sua caneta como orientado pelas autoridades sanitárias em local apropriado.

Manutenção

Projeta sua caneta do pó e sujeira.

Você pode limpar a parte externa da sua caneta esfregando-a com um pano úmido.

Não molhe, lave ou lubrifique a caneta, pois pode danificá-la.

A caneta foi desenvolvida para funcionar precisa e seguramente. Ela deve ser manuseada com cuidado. Evite situações em que a caneta possa ser danificada. Se estiver preocupado com a possibilidade da caneta estar danificada, descarte-a e use uma nova.

POSOLOGIA

Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.

Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada de Glargilin®, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide “5. Advertências e Precauções”). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico do produto Lantus® com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 U de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

Glargilin® não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.
Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com Glargilin®, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 U/mL uma vez ao dia, para insulina glargina 100U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de insulina glargina 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/ml que será descontinuada.
Nos estudos clínicos realizados com o produto Lantus® quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para Lantus® (insulina glargina) administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, U, da Lantus® por dia foi igual às U de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para Lantus® uma vez ao dia, a dose inicial (U) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em U de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.
Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses de Glargilin® e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Populações especiais

Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Glargilin® em pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose. O perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

População com falência/comprometimento renal: a dose de insulina do paciente com comprometimento renal pode precisar ser reduzida devido ao metabolismo reduzido da insulina. A dose de insulina do paciente com falência renal pode precisar ser reduzida.

.

População com comprometimento hepático: a dose de insulina do paciente com comprometimento hepático pode precisar ser reduzida devido à baixa habilidade para gliconeogênese e metabolismo reduzido da insulina.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose de Glargilin® ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de Glargilin®, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia (muito comum > 1/10): pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina e/ou haja dieta e exercícios não-controlados em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por

sinais de contra regulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contra regulação e os sintomas.

Reações do tecido cutâneo e subcutâneo (comum > 1/100 e ≤ 1/10)

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada que a lipo-hipertrofia pode ocorrer em 1 a 2% dos pacientes, enquanto a lipoatrofia era incomum.

Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações (vide “5. Advertências e Precauções”).

Local da injeção (comum > 1/100 e ≤ 1/10) e reações alérgicas (rara > 1/10.000 e ≤ 1.000): em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Visão (rara > 1/10.000 e ≤ 1.000): uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em

pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar amaurose.

Outras reações (raras > 1/10.000 e ≤ 1.000 ou muito raras ≤ 0,01%): a administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros (Pode acometer até 1 em 100 pessoas), a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia.

Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

População pediátrica

Em geral, o perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização do medicamento comparador (Lantus®) incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar a hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida.

Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral Os ajustes da dose, padrões de alimentação, ou atividade física podem ser necessários.

Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3348.0001

Farmacêutico responsável: Herbert Silva Bathemarque CRF-MG: 20.253

Fabricado e embalado por: Gan & Lee Pharmaceuticals - Pequim, China.

Registrado e importado por: BIOMM S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil.

CEP: 34018-000

Ou

Fabricado por: Gan & Lee Pharmaceuticals, Pequim, China.

Registrado, importado e embalado por: BIOMM S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil. CEP: 34018-000

CNPJ : 04.752.991/0001-10

Indústria Brasileira.

® Marca Registrada

SAC 0800-057-2466

Venda ou uso sob prescrição médica

Venda proibida ao comércio para os produtos com destinação institucional

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/09/2022

Foi atualizada conforme bula do medicamento comparador aprovada pela ANVISA em 03/02/2021

G&L Abr/21**.** LG02-PI-05

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
19/09/2022	A ser gerado no peticionamento eletrônico	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	0260538/22-4	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	19/09/2022	VP: ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/12/2021	VP: -DIZERES LEGAIS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VPS: -DIZERES LEGAIS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/07/2021	2931765/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2553166/21-4	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogaria	01/07/2021	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; - CONTRAINDICAÇÕES; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - POSOLOGIA E MODO DE USAR; - REAÇÕES ADVERSAS.		
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2021	1005596/21-7	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	N/A	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	1670041/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2020	VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2020	1510167/20-3	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	03/09/2020	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0394051/19-9	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	24/04/2020	VPS: - RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2019	3556144/19-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	20/04/2020	VP: - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2018	0912244/18-3	1519 Produto Biológico - Inclusão De Nova Apresentação Comercial	24/06/2019	Bula referente ao registro inicial da apresentação comercial canetas	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2018	0909992/18-1	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	10/06/2019	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2015	0517195/15-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	09/07/2018	Bula referente ao registro inicial (sem a apresentação canetas aplicadoras)	VP/VPS	Refil carpule 100UI/mL

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Glargilin					
Nome da Empresa Detentora do Registro	BIOMM SA	**CNPJ**	04.752.991/0001-10	**Autorização**	
Processo	25351.358833/2015-38	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	09/07/2018
Nome Comercial	Glargilin	**Registro**	133480001	**Vencimento do registro**	07/2028
Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA			**Medicamento de referência**	Lantus
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			**ATC**	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	Acesse aqui			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
1	100 UI/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1334800010018	SOLUÇAO INJETAVEL	09/07/2018	24 meses
Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - FRASCO AMPOLA DE VIDRO INCOLOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GAN & LEE PHARMACEUTICALS **Endereço:** NO. 8 JINGSHENG NORTH 3RD STREET, GOLDEN BRIDGE SCIENCE INDUSTRIAL BASE, ZHONGGUANCUN SCIENCE PARK, TONGZHOU DISTRICT, BEIJING - CHINA, REPÚBLICA POPULAR **Etapa de Fabricação:**				

Via de Administração	SUBCUTÂNEA
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
2	100 UI/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1334800010026	SOLUÇAO INJETAVEL	09/07/2018	36 meses

Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - CARPULE DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** BIOMM SA **CNPJ:** - 04.752.991/0001-10 **Endereço:** NOVA LIMA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** GAN & LEE PHARMACEUTICALS **Endereço:** NO. 8 NANFENG WEST 1ST STREET, HUOXIAN, TONGZHOU DISTRICT, BEIJING - CHINA, REPÚBLICA POPULAR **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	SUBCUTÂNEA
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR)

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 UI/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1334800010034	SOLUÇAO INJETAVEL	09/07/2018	36 meses

Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - CARPULE DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** BIOMM SA **CNPJ:** - 04.752.991/0001-10 **Endereço:** NOVA LIMA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** GAN & LEE PHARMACEUTICALS **Endereço:** NO. 8 NANFENG WEST 1ST STREET, HUOXIAN, TONGZHOU DISTRICT, BEIJING - CHINA, REPÚBLICA POPULAR **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	SUBCUTÂNEA
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100 UI/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS X 3 ML + 1 CAN APLIC ATIVA	1334800010042	Solução Injetável	09/07/2018	36 meses

Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Carpule de vidro transparente • Secundária - Cartucho (De cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** BIOMM SA **CNPJ:** - 04.752.991/0001-10 **Endereço:** NOVA LIMA - MG - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** GAN & LEE PHARMACEUTICALS **Endereço:** NO. 8 NANFENG WEST 1ST STREET, HUOXIAN, TONGZHOU DISTRICT, BEIJING - CHINA, REPÚBLICA POPULAR **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** GAN & LEE PHARMACEUTICALS **Endereço:** NO. 8 NANFENG WEST 1ST STREET, HUOXIAN, TONGZHOU DISTRICT, BEIJING - CHINA, REPÚBLICA POPULAR **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	SUBCUTÂNEA
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR)

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial Institucional
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

isotretinoína

cápsulas

20 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

isotretinoína

Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

Retinoide de ação antisseborreica específica para tratamento oral de acne grave, nódulo-cística e conglobata e quadros de acne resistentes a outras formas de tratamento.

APRESENTAÇÕES

isotretinoína 20 mg: embalagens com 30 e 500* cápsulas.

*Embalagem hospitalar.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de isotretinoína 20 mg contém:

Isotretinoína.....20 mg

Excipientes.....q.s.p. 1 cápsula

Excipientes: gelatina, glicerina, corante FD & C vermelho nº 3, corante FD & C azul nº 1, dióxido de titânio, metilparabeno, propilparabeno, água purificada, óleo vegetal hidrogenado tipo I e II, cera branca, edetato dissódico, butil-hidroxianisol, polissorbato 80, óleo de soja, óleo mineral leve, álcool isopropílico.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A isotretinoína é indicada para o tratamento de formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A hiperqueratinização da unidade pilossebácea leva à compactação dos corneócitos no ducto, à obstrução pela queratina e ao excesso de sebo, por isso ocorre a formação dos comedões e, eventualmente, das lesões inflamatórias. A isotretinoína inibe a proliferação dos sebócitos e parece regularizar o processo de diferenciação celular. O sebo é o principal substrato para o crescimento de *Propionibacterium acnes*, de modo que, com a redução da produção de sebo, ocorre inibição da colonização bacteriana do ducto.

A isotretinoína oral representa uma terapia efetiva para a acne, resultando em remissão prolongada da doença na maioria dos pacientes. Um estudo que envolveu 88 pacientes portadores de acne grave e / ou quadros resistentes à terapêutica convencional tratados com isotretinoína oral, na dose diária de 0,5 – 1 mg/kg/dia e dose cumulativa ≥ 120 mg/kg, resultou em 85% de melhora clínica após quatro meses de tratamento. Os pacientes foram acompanhados durante dez anos após o término do tratamento: 60% apresentaram remissão completa da doença e 23% necessitaram de um segundo curso de tratamento.

Referências bibliográficas

1. Shalita AR, Armstrong RB, Leyden JJ, et al. Isotretinoin revisited. Cutis 42: 1-19, 1988.
2. Jones DH. The role and mechanism of action of 13-cis-retinoic acid in the treatment of severe (nodulocystic) acne. Pharmacol Ther 40: 91-106, 1989.
3. Layton AM, Stainforth JM and Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. J Dermatol Treat 1993;4:S2-5

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A isotretinoína, substância ativa do medicamento, é um estereoisômero sintético do ácido all-trans-retinoico (tretinoína). Ela é muito eficaz na cura da acne, pois age em todos os fatores etiológicos da doença: produção sebácea, hiperqueratinização folicular, colonização do ducto com *Propionibacterium acnes* e processo inflamatório.

O mecanismo de ação da isotretinoína ainda não foi elucidado em detalhes, mas já se estabeleceu que a melhora observada no quadro clínico da acne grave está associada à supressão dose dependente da atividade da glândula sebácea e à redução do tamanho das glândulas sebáceas demonstrada histologicamente. Estabeleceu-se, também, o efeito anti-inflamatório dérmico da isotretinoína.

O tempo médio de início de ação farmacológica com resultado clínico é variável, mas estimado entre oito e dezesseis semanas.

Farmacocinética

Por ser a cinética da isotretinoína e de seus metabólitos linear, suas concentrações plasmáticas, durante o tratamento, podem ser previstas por meio de dados de uma única dose. Essa propriedade também demonstra alguma evidência de que a atividade das enzimas hepáticas metabolizadoras não é induzida pela isotretinoína.

Absorção
A absorção de isotretinoína no trato gastrintestinal é variável, e a biodisponibilidade absoluta de isotretinoína não foi determinada, pois a preparação intravenosa do composto não está disponível para uso em humanos; porém, estudos em cachorros sugerem que a biodisponibilidade sistêmica seja variável e razoavelmente baixa. Em pacientes com acne no estado de equilíbrio, a concentração sanguínea máxima (Cmáx) de 310 ng/mL (variação: 188 – 473 ng/mL) foi observada de duas a quatro horas após administração de 80 mg/dia de isotretinoína em pacientes em jejum. As concentrações plasmáticas de isotretinoína são cerca de 1,7 vez maiores que as concentrações sanguíneas, por causa da baixa penetração de isotretinoína dentro das hemácias.
Quando a isotretinoína é ingerida com alimentos, sua biodisponibilidade é dobrada, quando comparada com a administração em jejum.

Distribuição
A isotretinoína liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99,9%); portanto, a fração livre do fármaco (farmacologicamente ativo) é inferior a 0,1% em ampla variedade de concentrações terapêuticas.
O volume de distribuição da isotretinoína é desconhecido no homem, uma vez que a substância não está disponível para administração intravenosa. Concentrações sanguíneas de isotretinoína no estado de equilíbrio (Cmín,ss) em pacientes com acne grave tratados com 40 mg, duas vezes ao dia, variaram de 120 a 200 ng/mL. A concentração de 4-oxo-isotretinoína nesses pacientes foi duas a cinco vezes maior que as concentrações de isotretinoína. Existem poucas informações em humanos sobre a distribuição tecidual de isotretinoína. Concentrações de isotretinoína na epiderme representam somente a metade daquelas presentes no soro sanguíneo.

Metabolismo
Após administração oral de isotretinoína, três metabólitos principais têm sido identificados no plasma: 4-oxo-isotretinoína, tretinoína (ambos ácidos trans-retinoicos) e 4-oxo-tretinoína. O principal metabólito é o 4-oxo-isotretinoína, com concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio 2,5 vezes superiores as dos outros compostos. Outros metabólitos foram detectados, porém não foram completamente identificados, incluindo conjugados glicurônicos.
Os metabólitos da isotretinoína mostraram atividade biológica em vários testes *in vitro*. Portanto, o perfil clínico observado em pacientes poderia ser o resultado da atividade farmacológica da isotretinoína e seus metabólitos. Estudo clínico que envolveu 74 pacientes demonstrou que a administração oral de 4-oxo-isotretinoína resultou em redução significativa da taxa de excreção de sebo, o que comprova que a 4-oxo-isotretinoína contribui, de forma significativa, para a atividade terapêutica de isotretinoína. Nesse estudo, a administração oral de 4-oxo-isotretinoína não afetou a concentração endógena de isotretinoína e tretinoína, sugerindo que a atividade da 4-oxo-isotretinoína é mediada pela 4-oxo-tretinoína.
Como a isotretinoína e tretinoína (ambas ácidos trans-retinoicos) são metabolizadas reversivelmente (interconvertidas), o metabolismo da tretinoína é relacionado com o da isotretinoína. O metabolismo pré-sistêmico da isotretinoína foi demonstrado em um estudo clínico que envolveu dez voluntários.
A circulação entero-hepática pode ter papel importante na farmacocinética de isotretinoína nos humanos. Estudos de metabolismo *in vitro* têm demonstrado o envolvimento de várias enzimas do citocromo P450 (CYP) no metabolismo de isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína e tretinoína. Nenhuma forma isolada parece ter papel predominante. Os CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP3A4 parecem ter as maiores contribuições no metabolismo da isotretinoína para 4-oxo-isotretinoína. Os CYP2C9, CYP2B6 e, possivelmente, CYP2C8, CYP3A4, CYP2A6 e CYP2E1 contribuem para o metabolismo da isotretinoína. O CYP26 é também conhecido como metabolizador de retinoides. A isotretinoína e seus metabólitos não são significativamente afetados pela atividade do CYP.

Eliminação
Após administração oral de isotretinoína radioativa, frações aproximadamente equivalentes da dose são recuperadas na urina e nas fezes. Após administração oral de isotretinoína, a meia-vida de eliminação terminal do fármaco inalterado em pacientes com acne ocorre, em média, em 19 horas. A meia-vida de eliminação terminal de 4-oxo-isotretinoína é maior, sendo, em média, 29 horas.
A isotretinoína é um retinoide fisiológico, e concentrações endógenas de retinoides são observadas em, aproximadamente, duas semanas após o término do tratamento com isotretinoína.

Farmacocinética em populações especiais
A isotretinoína é contraindicada a pacientes com insuficiência hepática, por isso existe pouca informação sobre a cinética da isotretinoína nessa população.
Insuficiência renal aguda ou crônica grave não afeta a farmacocinética da isotretinoína. A isotretinoína pode ser administrada a pacientes com insuficiência renal (vide item “Posologia”).

Genotoxicidade e carcinogenicidade
A isotretinoína não demonstrou ser mutagênica ou carcinogênica em ensaios *in vitro* ou em testes em animais *in vivo*, respectivamente.

Fertilidade em homens
A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que tomam a isotretinoína.

Toxicidade reprodutiva

Como outros derivados da vitamina A, a isotretinoína demonstrou ser teratogênica e embriotóxica em experimentos com animais (vide itens "Contraindicações" e "Advertências e precauções").

Por causa do potencial teratogênico da isotretinoína, há consequências terapêuticas da administração desse medicamento a mulheres em idade fértil.

Outros
Toxicidade aguda
A toxicidade oral aguda da isotretinoína foi determinada em várias espécies animais. A dose letal mediana é de aproximadamente 2.000 mg/kg em coelhos, cerca de 3.000 mg/kg em camundongos e mais de 4.000 mg/kg em ratos.

Toxicidade crônica
Um estudo de longo prazo, durante dois anos, em ratos (utilizando doses de isotretinoína de 2, 8 e 32 mg/ kg /dia) revelou indícios de perda de cabelo parcial e triglicérides plasmáticos elevados nos grupos de dose mais elevada. O espectro de efeitos adversos da isotretinoína no roedor assemelha-se ao da vitamina A, mas não inclui calcificações maciças de tecidos e órgãos, como observados com o uso da vitamina A em ratos. As alterações nas células hepáticas observadas com o uso da vitamina A não ocorreram com o uso da isotretinoína.

Todos os efeitos adversos observados da síndrome hipervitaminose A foram espontaneamente reversíveis após a descontinuação da isotretinoína. Mesmo os animais experimentais em estado geral ruim haviam se recuperado dentro de uma a duas semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Categoria de risco na gravidez: X.
Em estudo em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, e houve clara evidência de risco para o feto maior que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento que não satisfaçam os critérios de contracepção exigidos (vide item "Gravidez e lactação")

Atenção – risco para mulheres grávidas. Causa graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto.

A isotretinoína é contradaindicada nos seguintes casos: gravidez [em mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, a menos que essas pacientes satisfaçam todos os critérios de contracepção exigidos (vide item "Gravidez e lactação")], mulheres no período de lactação, hipervitaminose A preexistente (vide item "Reações adversas"), pacientes que fazem uso concomitante de tetraciclinas e derivados (vide item "Advertências e precauções"), pacientes com valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados (vide item "Advertências e precauções").
A isotretinoína também é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade conhecida à isotretinoína ou a algum de seus componentes.
A isotretinoína contém óleo de soja. Portanto, a isotretinoína está contraindicada a pacientes alérgicos à soja.
A isotretinoína não deve ser administrada a pacientes alérgicos a parabenos (usados como conservantes da cápsula gelatinosa).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática (vide item "Advertências e precauções").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez
Gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com isotretinoína.
A isotretinoína é **TERATOGÊNICA**.
Caso ocorra gravidez durante o tratamento ou no mês seguinte ao término da medicação, independentemente da quantidade de medicação ou mesmo por curto período de tratamento, há grande risco de malformações graves do feto e também de aborto espontâneo. As anormalidades fetais humanas associadas à administração de isotretinoína incluem: anormalidades de sistema nervoso central (hidrocefalia, malformação / anormalidade cerebelar, microcefalia), dismorfismo facial, fenda palatina, anormalidades no ouvido externo (microtia, canais auditivos externos pequenos ou ausentes), anormalidades oculares (microftalmia), anormalidades cardiovasculares (malformações como tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos sanguíneos, defeitos septais), anormalidades no timo e glândulas paratireoides.

Caso ocorra gravidez durante o tratamento com isotretinoína ou durante o mês seguinte após sua interrupção, existe um grande risco de malformações graves do feto. Nesses casos, o tratamento deve ser interrompido e a paciente deve ser encaminhada a um médico especializado ou experiente em teratologia para avaliação e aconselhamento.

A isotretinoína é contraindicada a mulheres que possuem potencial de engravidar, a menos que a paciente satisfaça todas as seguintes condições:

- deve ter formas graves de acne (nódulo-cística e conglobata e acne com risco de cicatrizes permanentes) e quadros de acne resistentes a terapêuticas anteriores (antibióticos sistêmicos e agentes tópicos);
- testes negativos de gravidez devem ser obtidos antes, durante e cinco semanas após o término do tratamento. Os resultados desses testes devem ser documentados;

- deve ser confiável na compreensão e cumprimento das instruções;
- deve ser informada pelo médico sobre o perigo de engravidar durante e 1 mês após tratamento com isotretinoína;
- entende o risco teratogênico;
- deve ser advertida sobre a possibilidade de falha do método anticoncepcional;
- entende a necessidade de rigoroso controle mensal;
- está informada e entende as potenciais consequências da gestação e que necessita de rápida avaliação médica se ocorrer risco de gestação;
- mesmo em amenorreia; ela deve manter todas as recomendações de contracepção efetiva;
- deve confirmar que compreendeu as precauções;
- usa e entende a necessidade de medidas contraceptivas eficazes mandatórias;
- deve usar contracepção eficaz sem interrupção durante 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína, durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica. Pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e. método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador, sendo um hormonal e o outro de barreira;
- deve ter teste de gravidez negativo, supervisionado pelo médico, no mínimo 11 dias antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se fortemente a repetição mensal do teste de gravidez;
- deve aceitar realizar o teste de gravidez durante o tratamento e cinco semanas após a interrupção do tratamento;
- deve iniciar a terapêutica com isotretinoína somente no segundo ou terceiro dia do próximo ciclo menstrual normal;
- em caso de repetição do tratamento, ela deverá também utilizar as mesmas medidas anticoncepcionais eficazes e ininterruptas 1 mês antes, durante e até cinco semanas após a terapêutica com isotretinoína, e os mesmos testes confiáveis de gravidez devem ser realizados;
- deve ter entendido as precauções e confirmado seu entendimento e sua vontade de se submeter a medidas contraceptivas confiáveis, como foi explicado para ela.

Mesmo pacientes do sexo feminino que normalmente não utilizam métodos anticoncepcionais por causa do histórico de infertilidade (exceto em caso de histerectomia) ou que dizem não apresentar atividade sexual devem ser aconselhadas a usar medidas contraceptivas eficazes enquanto tomarem isotretinoína, seguindo as instruções citadas anteriormente.

Em comum acordo com o Ministério da Saúde, preconiza-se que a isotretinoína seja prescrita segundo a Portaria 344, de 1º de fevereiro de 1999, devendo a receita ser acompanhada da Notificação de Receita Especial para os retinoides sistêmicos e Termo de Consentimento Informado, que enfatiza a necessidade de contracepção e prevenção da gravidez.
As informações sobre prevenção de gravidez devem ser dadas para todos os pacientes, tanto de forma oral quanto escrita. O médico prescritor deve garantir que o potencial de gravidez foi avaliado para todas as pacientes do sexo feminino
Deve-se realizar teste de gravidez de alta sensibilidade nos três primeiros dias do ciclo menstrual, com as seguintes recomendações:
– antes de iniciar o tratamento: deve ser realizado teste de gravidez antes de iniciar o método contraceptivo, os resultados devem ser documentados. Em pacientes com ciclos menstruais irregulares, o teste deverá ser realizado três semanas após a última relação sexual sem proteção. O médico deve orientar a paciente em relação às medidas contraceptivas;
– o teste de gravidez também deverá ser realizado durante a consulta para início do tratamento ou três dias antes, para excluir a possibilidade de gestação quando se inicia a medicação. As pacientes devem ter iniciado os métodos contraceptivos no mês anterior;
– nos retornos mensais: os retornos devem ser realizados a cada 28 dias. O teste de gravidez deverá ser realizado no dia da consulta ou três dias antes da visita ao médico;
– no final do tratamento: após cinco semanas do término do tratamento, o teste de gravidez deverá ser realizado para excluir gestação.

Lactação
A isotretinoína é altamente lipofílica, por isso, a passagem do fármaco para o leite materno é muito provável. Por causa dos efeitos adversos potenciais, o uso de isotretinoína deve ser evitado durante a lactação.
Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Distúrbios hepatobiliares
A função hepática ou enzimas devem ser examinadas antes e 1 mês após o início do tratamento e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Elevações transitórias e reversíveis das transaminases têm sido relatadas. Em vários casos, essas alterações foram dentro da variação normal e retornaram aos níveis basais durante o tratamento. Entretanto, quando os níveis de transaminases se alteram significativamente, pode ser necessária redução da dose ou interrupção do tratamento.

Metabolismo lipídico
Os lípides séricos (em jejum) também devem ser examinados antes, um mês após e, subsequentemente, a cada três meses ou mais frequentemente, se houver indicação clínica. Os lípides séricos geralmente retornam ao normal ao se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. As alterações nos lípides séricos podem responder a medidas dietéticas.
Recomenda-se o controle de elevações clinicamente significativas de triglicérides séricos, pois níveis maiores que 800 mg/dL estão relacionados, às vezes, com pancreatite aguda, potencialmente fatal (vide item "Reações adversas"). Portanto, isotretinoína deve ser descontinuada caso ocorra hipertrigliceridemia incontrolável ou sintomas de pancreatite.

Distúrbios psiquiátricos

Depressão, sintomas psicóticos, raras tentativas de suicídio e suicídio foram relatados em pacientes tratados com isotretinoína. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida para esses eventos, cuidados especiais precisam ser tomados em pacientes com história de depressão e todos os pacientes devem ser supervisionados quanto à ocorrência de sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, caso necessário. A interrupção de isotretinoína pode não resultar em alívio dos sintomas, e a avaliação psicológica ou psiquiátrica pode ser necessária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo
Alterações ósseas, incluindo fechamento precoce de epífises, hiperosteose e calcificações de tendões e ligamentos, têm ocorrido após vários anos de administração de altas doses para tratamento de desordens da queratinização. A dose diária é cumulativa, e a duração do tratamento desses pacientes geralmente excede àquela recomendada para o tratamento da acne. Dessa forma, uma avaliação cuidadosa do risco / benefício deve ser realizada para cada paciente.
Mialgia e artralgia podem ocorrer e podem estar associadas à redução da tolerância ao exercício intenso. Aumentos isolados de CPK sérica têm sido relatados em pacientes tratados com isotretinoína, particularmente aqueles sob atividade física intensa.

Distúrbios do sangue
Diminuição da contagem de células vermelhas, diminuição da contagem de células brancas (incluindo neutropenia grave e raros relatos de agranulocitose). A isotretinoína deverá ser interrompida se ocorrer redução clinicamente significativa na contagem de células brancas.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Exacerbações agudas do quadro de acne são ocasionalmente vistas no período inicial do tratamento (usualmente de sete a dez dias) e, geralmente, não necessitam de ajuste de dose.
Exposições à luz solar e aos raios ultravioletas devem ser evitados. Quando necessário, utilizar fatores de proteção elevados com FPS superior a 15.
O uso associado de agentes queratolíticos ou esfoliantes tópicos deve ser evitado, por causa do risco de irritação cutânea.
Dermabrasão agressiva, química e tratamentos cutâneos com laser devem ser evitados em pacientes que usam isotretinoína e até cinco ou seis meses após o tratamento, por causa do risco de cicatrização hipertrófica em áreas atípicas e mais raramente hiper ou hipopigmentação nas áreas tratadas.
A depilação mecânica (com cera) deve ser evitada durante e pelo menos por período de seis meses após o tratamento, por causa da possibilidade de exulceração, cicatriz ou dermatite.
Os pacientes devem ser orientados a utilizar emolientes / umectantes labiais no início do tratamento para evitar o ressecamento labial.
Reações cutâneas graves (por exemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) associadas ao uso de isotretinoína têm sido reportadas pós-comercialização. Esses eventos podem ser graves e resultar em morte, eventos com risco de vida, hospitalização ou incapacidade. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para reações cutâneas graves, e isotretinoína deve ser descontinuada se for considerado necessário.

Distúrbios visuais
Problemas visuais devem ser cuidadosamente monitorados. Ressecamento ocular, blefarite, conjuntivite, opacidades nas córneas, diminuição da visão noturna e ceratite geralmente são resolvidos após descontinuação do tratamento. O ressecamento ocular pode ser minimizado com o uso de lubrificantes oculares e lágrimas artificiais. Por causa da possibilidade de ocorrer ceratite, pacientes com ressecamento ocular devem ser monitorados. Pacientes com dificuldades visuais devem ser encaminhados para avaliação oftalmológica, e a suspensão de isotretinoína deve ser considerada. Pode ocorrer intolerância a lentes de contato, e os pacientes podem necessitar do uso dos óculos durante o tratamento.

Hipertensão intracraniana benigna
Casos raros de hipertensão intracraniana benigna (“pseudotumor cerebral”) têm sido relatados, alguns com uso concomitante de tetraciclinas (vide item “Interações medicamentosas”). Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana benigna incluem cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e papiledema. Pacientes com quadro de hipertensão intracraniana benigna devem interromper o uso de isotretinoína imediatamente. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclinas deve ser evitado.

Distúrbio gastrintestinal
A isotretinoína tem sido associada com doença inflamatória intestinal (incluindo ileíte regional e doença de Crohn) em pacientes sem história prévia de desordens intestinais. Pacientes com diarreia grave (hemorrágica) devem descontinuar isotretinoína imediatamente.

Reações alérgicas
Reações anafiláticas têm sido raramente relatadas e apenas após exposição prévia a retinoides. Reações alérgicas cutâneas são relatadas raramente. Casos graves de vasculite alérgica, geralmente com púrpura (hematomas e equimoses) das extremidades e envolvimento extracutâneo, têm sido relatados. Reações alérgicas graves requerem interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa.

Precauções para grupos de pacientes especiais
Em pacientes de alto risco (com diabetes, obesidade, alcoolismo ou distúrbios do metabolismo lipídico) que se submetem ao tratamento com isotretinoína, pode ser necessário realizar os exames dos valores lipídicos e glicemia mais frequentemente.
Em pacientes portadores ou com suspeita de diabetes, recomenda-se a verificação frequente dos níveis da glicose sanguínea. Altos níveis sanguíneos de glicose em jejum e novos casos de diabetes foram diagnosticados durante a terapêutica com isotretinoína.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Fertilidade

A isotretinoína, em doses terapêuticas, não afeta o número, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides e não compromete a formação e o desenvolvimento do embrião, por parte dos homens que utilizam isotretinoína (vide item "Características farmacológicas").

Teste de gravidez

Mulheres com potencial reprodutivo devem realizar teste de gravidez antes do tratamento, durante o tratamento e cinco semanas após o término do tratamento com isotretinoína (vide item "Advertências e precauções").

Contracepção

Isotretinoína, por ser teratogênica, mulheres com potencial reprodutivo devem utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (i.e. método independente do utilizador), ou dois métodos contraceptivos complementares dependentes do utilizador. Contracepção deve ser utilizada por pelo menos 1 mês antes do início da terapêutica com isotretinoína, durante a terapêutica e 1 mês após a descontinuação da terapêutica, mesmo em pacientes com amenorreia (vide item "Advertências e precauções").

Pacientes pediátricos

O uso de isotretinoína em pacientes com idade inferior a 12 anos não foi estudado.

Pacientes idosos

Os estudos com isotretinoína em pacientes acima de 65 anos são experimentais em outras condições que não a acne. Como pacientes idosos podem apresentar diminuição da função renal e dislipidemias decorrentes da idade, recomenda-se acompanhamento e monitorização frequente dos níveis séricos de creatinina, colesterol, triglicérides e da função renal.

Pacientes do sexo masculino

Os dados atuais mostram que os níveis de exposição materna ao sêmen e fluido seminal em usuários de isotretinoína não são suficientes para representar risco de teratogenicidade.

Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a não repassar a medicação a outras pessoas, principalmente do sexo feminino.

Capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas

Diminuição da visão noturna tem ocorrido durante o tratamento com isotretinoína e, em raros casos, tem persistido após interrupção do tratamento. Por causa do início súbito em alguns casos, os pacientes devem ser avisados desse problema potencial e dos cuidados ao dirigir qualquer veículo ou operar máquina à noite.

Precauções adicionais

Preparações de microdoses de progesterona podem ser um método contraceptivo inadequado durante o tratamento com isotretinoína.

Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao farmacêutico responsável no final do tratamento.

A doação de sangue pelos pacientes deve ser evitada durante e até um mês após o tratamento com isotretinoína, para prevenir exposição acidental e risco potencial para fetos de gestantes que se submetam a transfusões.

A medicação deverá ser prescrita em quantidade suficiente para 30 dias de tratamento.

A dispensação da medicação deve seguir o período estabelecido pela regulamentação vigente. Recomenda-se que a dispensação de isotretinoína deva ocorrer no mesmo dia e, no máximo, 7 dias após a data da prescrição.

Até o momento, não há informações de que isotretinoína possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte seu médico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A terapêutica concomitante de isotretinoína e vitamina A deve ser evitada, pois os sintomas de hipervitaminose A podem ser intensificados.

Raros casos de hipertensão intracraniana benigna, "pseudotumor cerebral", têm sido relatados. Alguns deles envolvendo o uso concomitante de tetraciclinas e derivados. Portanto, tratamento concomitante com tetraciclina deve ser evitado.

A terapia combinada de isotretinoína com carbamazepina ou fenitoína pode resultar em redução na concentração plasmática de carbamazepina ou fenitoína, sendo recomendada a monitorização dos níveis séricos desses fármacos, durante o tratamento com isotretinoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As cápsulas de isotretinoína devem ser armazenadas na embalagem original em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com prazo de validade vencido

Os pacientes devem ser orientados a nunca repassar o medicamento a outras pessoas e a devolver as cápsulas não utilizadas ao final do tratamento.

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser desprezados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

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

As cápsulas de isotretinoína 20 mg são cápsulas gelatinosas opacas, de cor marrom com formato oval, contendo suspensão oleosa de cor amarelo alaranjado.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As cápsulas de isotretinoína devem ser administradas por via oral, durante as refeições, uma ou duas vezes ao dia.
A isotretinoína somente deve ser prescrita por médicos que tenham experiência no uso de retinoides sistêmicos e entendam o risco de teratogenicidade associado ao tratamento com isotretinoína. Pacientes do sexo masculino e feminino devem ser orientados a obter mais informações sobre risco de teratogenicidade de isotretinoína.
A resposta terapêutica a isotretinoína e seus efeitos adversos são doses dependente, variando de acordo com o paciente. Há necessidade de ajuste individual da dose durante o tratamento.
O tratamento utilizando isotretinoína deve ser iniciado com 0,5 mg/kg diário. Para a maioria dos pacientes, a dose varia de 0,5 – 1,0 mg/kg/dia. Pacientes com doença muito grave ou com acne no tronco podem necessitar de doses diárias maiores, até 2,0 mg/kg.
A dose cumulativa de 120 – 150 mg/kg por tratamento tem sido documentada para aumentar o índice de remissão e prevenir recorrência. A duração da terapêutica, portanto, varia em função da dose diária. Remissão completa da acne ocorre geralmente entre 16 – 24 semanas de tratamento. Em pacientes que apresentam intolerância grave à dose recomendada, o tratamento pode ser mantido com doses menores e, consequentemente, durante um período maior de tratamento.
Na maioria dos pacientes, a resolução completa da acne é obtida com um único curso de tratamento. No caso de recorrência evidente, um novo curso de tratamento com isotretinoína deve ser prescrito, com a mesma dose diária e dose cumulativa prévia. Como ainda pode ser observada melhora da acne até oito semanas após o término do tratamento, o uso não deve ser reiniciado antes desse período.

Instruções de dose especial
Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento com isotretinoína deve ser iniciado com uma dose menor e ajustado individualmente de acordo com a tolerabilidade. A dose deverá ser aumentada até 1 mg/kg/dia ou até a dose diária máxima tolerada pelo paciente.

Este medicamento não deve ser aberto, cortado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Alguns efeitos adversos de isotretinoína são doses dependentes. Com a dose recomendada, o risco / benefício é geralmente aceitável, considerando a gravidade da doença. Os efeitos adversos são geralmente reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento. Alguns podem persistir após a suspensão da medicação.
Os eventos adversos listados a seguir refletem a experiência de estudos investigacionais e de pós-comercialização. A relação de alguns desses eventos com a terapia com isotretinoína é desconhecida. Muitos desses efeitos são semelhantes àqueles observados em pacientes que utilizam altas doses de vitamina A (ressecamento da pele e membranas mucosas, por exemplo, dos lábios, da passagem nasal e dos olhos).

Reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: anemia, aumento nas plaquetas ou diminuição da contagem plaquetária (trombocitopenia), elevação da taxa de sedimentação.
Desordens sensoriais: blefarite, conjuntivite, irritação ocular, ressecamento ocular.
Desordens hepáticas e biliares: elevações transitórias e reversíveis de transaminases hepáticas.
Pele e anexos: fragilidade cutânea, prurido, ressecamento da pele e lábios.
Desordens do sistema musculoesquelético: mialgia (dores musculares), artralgia (dores articulares), lombalgia (dor na região lombar).
Alterações laboratoriais: aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: neutropenia.
Desordens do sistema nervoso central: cefaleia.
Desordens do sistema respiratório: ressecamento da mucosa nasal (epistaxe).
Outras reações: hematúria, proteinúria.
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: depressão.
Pele e anexos: alopecia reversível, reações alérgicas da pele.
Outras reações: hipersensibilidade sistêmica.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Infecções: infecções bacterianas locais ou sistêmicas por microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*).
Desordens sanguíneas e do sistema linfático: linfadenopatia.
Alterações laboratoriais: hiperuricemia, diabetes mellitus, células brancas na urina.
Desordens do sistema nervoso central e psiquiátricas: aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral), alterações comportamentais, tentativa de suicídio, suicídio, convulsões, tontura, insônia, letargia, parestesia, síncope.
Desordens sensoriais: distúrbios visuais, catarata lenticular, visão turva, distúrbios visuais de cor (reversível com a descontinuação), intolerância a lentes de contato, opacidade da córnea, distúrbios da adaptação ao escuro (visão noturna diminuída), ceratite, fotofobia, papiledema, como sinal de hipertensão intracraniana benigna, audição comprometida em algumas frequências e zumbido.
Desordens do sistema respiratório: broncoespasmo (particularmente em pacientes com uma história prévia de asma), ressecamento da faringe (rouquidão).
Desordens do sistema gastrintestinal: colite, ileíte e hemorragia gastrintestinal, náusea, diarreia grave, doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn. Pacientes tratados com isotretinoína, especialmente aqueles com altos níveis de triglicérides, apresentam risco de desenvolver pancreatite (pancreatite fatal raramente relatada).
Desordens hepáticas e biliares: hepatite.
Desordens cardiovasculares: palpitação, taquicardia.
Pele e anexos: exantema, acne fulminante, piora da acne (ocorre no início do tratamento e persiste durante várias semanas), dermatite facial, distrofia ungueal, hirsutismo, granuloma piogênico, paroníquia, sudorese, hiperpigmentação da pele, fotossensibilidade, aumento na formação de tecidos de granulação.
Desordens do sistema musculoesquelético: hiperosteose, artrite, calcificação dos ligamentos e tendões, redução na densidade óssea, fechamento epifisário prematuro, tendinite.
Outras reações: glomerulonefrite, vasculite (inflamação da parede dos vasos) (por exemplo, granulomatose de Wegener), vasculite alérgica, edema e fadiga.

Reações sem frequência estabelecida: diminuição da contagem de células brancas sanguíneas, alterações de células vermelhas (como redução da contagem de células vermelhas e hematócritos), respostas alérgicas, infecções (incluindo herpes simples disseminado), irregularidades menstruais, alterações urogenitais não específicas, doença vascular trombótica, perda de peso, adelgaçamento de cabelos e surdez.

Pós-comercialização
Durante o período pós-comercialização, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (vide item "Advertências e precauções") e infarto cerebral foram relatados com o uso de isotretinoína.
Casos sérios de rabdomiólise foram relatados, frequentemente levando à hospitalização e alguns casos com evolução fatal, particularmente naqueles que realizam atividade física intensa.
Casos de surdez foram relatados com o uso de isotretinoína. Em caso de piora da audição, ou de ocorrência de tinido, o uso de isotretinoína deve ser interrompido, e a avaliação médica, indicada.

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

10. SUPERDOSE

Sinais de hipervitaminose A podem aparecer em casos de superdose. Lavagem estomacal pode ser indicada nas primeiras horas após a superdose.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:	1.2352.0241
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Village Ganguwala, Paonta Sahib, District. Sirmour, Himachal Pradesh, 173025, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060, Arsenal – São Gonçalo – RJ CEP: 24751-000 CNPJ: 73.663.650/0001-90

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800-7047222

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER UTILIZADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO: RISCO PARA MULHERES GRÁVIDAS. CAUSA GRAVES DEFEITOS NA FACE, NAS ORELHAS, NO CORAÇÃO E NO SISTEMA NERVOSO DO FETO.



Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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**
07/06/2016	1880035/16-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	20 mg: embalagem com 30 cápsulas.
03/03/2017	0345136/17-4	10452 - GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: - Posologia e Modo de Usar VP: - Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	20 mg: embalagem com 30 cápsulas.
19/02/2018	0125469/18-3	10452 - GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: - Dizeres legais VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -- Dizeres legais	VP/VPS	20 mg: embalagem com 30 cápsulas.
29/10/2018	1040974/18-2	10452 - GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** **1.** QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **2.** O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** **3.** CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS **4.** CONTRAINDICAÇÕES **5.** ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	20 mg: embalagem com 30 cápsulas.

08/01/2019	0015216/19-1	10452 - GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	20 mg: embalagem com 30 cápsulas.
27/06/2019	0567685/19-1	10452 - GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	1298006/17-4	11091 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova apresentação	16/04/2018	**VP** Inclusão de apresentação **VPS:** Inclusão de apresentação	VP/VPS	20 mg: embalagens com 30 e 500 cápsulas.
09/03/2021	0926148/21-6	10452 - GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	20 mg: embalagens com 30 e 500 cápsulas.
17/06/2021	-	10452 - GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	20 mg: embalagens com 30 e 500 cápsulas.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ISOTRETINOÍNA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA	**CNPJ**	73.663.650/0001-90	**Autorização**	1.02.352-8
Processo	25351.731231/2013-46	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	18/04/2016
Nome Comercial	ISOTRETINOÍNA	**Registro**	123520241	**Vencimento do registro**	04/2026
Princípio Ativo	ISOTRETINOÍNA			**Medicamento de referência**	Roacutan
Classe Terapêutica	PRODUTOS ANTI-ACNE			**ATC**	PRODUTOS ANTI-ACNE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1235202410014	Cápsula Mole	18/04/2016	24 meses
Princípio Ativo	ISOTRETINOÍNA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. **Endereço:** VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 500 ATIVA	1235202410022	Cápsula Mole	18/04/2016	24 meses

Princípio Ativo	ISOTRETINOÍNA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. **Endereço:** VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 1000 ATIVA	1235202410030	Cápsula Mole	18/04/2016	24 meses

Princípio Ativo	ISOTRETINOÍNA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. **Endereço:** VILLAGE GANGUWALA, PAONTA SAHIB 173 025, DISTRICT SIRMOUR, HIMACHAL PRADESH. - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Hospitalar

Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

lamotrigina

Bula para o profissional de saúde

Comprimidos

25 mg, 50 mg e 100 mg

Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

lamotrigina
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO
Comprimidos 25 mg, 50 mg ou 100 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de lamotrigina 25 mg contém:
lamotrigina ..... 25 mg
excipientes*..... q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido de lamotrigina 50 mg contém:
lamotrigina ..... 50 mg
excipientes* ..... q.s.p.1 comprimido

Cada comprimido de lamotrigina 100 mg contém:
lamotrigina ..... 100 mg
excipientes* ..... q.s.p..1 comprimido

*Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, lactose, corante laca amarelo, povidona, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
A lamotrigina é uma droga antiepilética indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.
Após o controle epiléptico ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com lamotrigina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Três estudos com nível de evidência A avaliaram a eficácia e tolerabilidade da lamotrigina em pacientes diagnosticados com epilepsia generalizada e parcial. O primeiro destes estudos avaliou 260 pacientes que foram randomizados para receber lamotrigina ou carbamazepina. O resultado obtido para epilepsia parcial, considerando pacientes livres de crises convulsivas no período de 24 semanas após a titulação do tratamento, foi de 48% dos pacientes tratados com lamotrigina e 51% daqueles tratados com carbamazepina. No grupo com epilepsia generalizada os resultados foram respectivamente, 78% e 76%[1]. O segundo destes estudos utilizou desenho semelhante, porém entre pacientes idosos e, à semelhança do estudo anterior, não reportou diferenças de eficácia significativas entre lamotrigina e carbamazepina[2]. O terceiro estudo comparativo entre lamotrigina e fenitoína com desenho semelhante aos anteriores também não demonstrou diferença significativa entre os grupos com relação ao controle das crises, com 43% dos pacientes no grupo lamotrigina e 36% no grupo fenitoína permanecendo livres de crises nas 24 semanas de acompanhamento[3].

1 BRODIE, MJ. et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Lancet, 345(8948): 476-479, 1995.
2 BRODIE, MJ. et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group, 37(1):81-7, 1999.
3 STEINER TJ. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Epilepsia, 40(5):601-7, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Modo de ação: os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave no desencadeamento de crises epiléticas.

Farmacodinâmica: em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntários adultos sadios, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo, ao passo que 1.000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos.
Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina, em doses de 150 mg e 300 mg, não diferiram daqueles com o placebo.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem metabolismo significativo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém a extensão da absorção não é afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, em um mesmo indivíduo, esta concentração raramente varia.

Distribuição: a lamotrigina apresenta ligação de 55% às proteínas plasmáticas, e é muito improvável que seu deslocamento das proteínas resulte em toxicidade. Seu volume de distribuição é de 0,92 a 1,22 L/kg.

Metabolismo: UDP-glicuronil transferases têm sido identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina. A lamotrigina induz discretamente seu próprio metabolismo, dependendo da dose. Entretanto, não existem evidências de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outras drogas antiepiléticas, e os dados sugerem que são pouco prováveis as interações entre a lamotrigina e as drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação: o *clearance* (depuração) médio em adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39 ± 14 mL/min. O *clearance* da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente na urina do material conjugado com glicuronídeo. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretados nas fezes. O *clearance* e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas.
Em estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de *Gilbert,* o *clearance* médio aparente foi reduzido em 32% quando comparado com os controles normais. Porém, os valores estão dentro da faixa da população em geral.
A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Populações de pacientes especiais
Crianças: o *clearance* ajustado ao peso corporal é maior em crianças do que em adultos, com valores mais altos em crianças abaixo de 5 anos. A meia-vida da lamotrigina é, geralmente, menor em crianças do que em adultos, com um valor médio de aproximadamente 7 horas, quando administrada juntamente com drogas indutoras enzimáticas, tais como carbamazepina e fenitoína. A meia-vida da lamotrigina é aumentada para um valor médio de 45 a 50 horas quando coadministrada com valproato (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Idosos: resultados da análise farmacocinética de uma população, incluindo pacientes jovens e idosos com epilepsia envolvidos nos mesmos testes, indicaram que o *clearance* da lamotrigina não se altera de modo clinicamente relevante. Após a administração de doses únicas isoladas, o *clearance* aparente decresceu em 12%, de 35 mL/min

em pacientes com 20 anos para 31 mL/min em pacientes com 70 anos. O decréscimo após 48 semanas de tratamento foi de 10%, de 41 para 37 mL/min entre grupos jovens e idosos.
Adicionalmente, a farmacocinética da lamotrigina foi estudada em 12 indivíduos idosos saudáveis, após dose única de 150 mg. O *clearance* médio nestes idosos (0,39 mL/min/kg) encontrou-se dentro da faixa dos valores médios de *clearance* (0,31 a 0,65 mL/min/kg) obtidos em nove estudos com adultos não idosos depois de dose única de 30 a 450 mg.

Pacientes com insuficiência renal: em estudo com 12 voluntários com insuficiência renal crônica e outros seis indivíduos passando por hemodiálise em que cada um fez uso de dose única de lamotrigina de 100 mg, a média do CL/F foi de 0,42 mL/min/kg (insuficiência renal crônica), 0,33 mL/min/kg (entre as sessões de hemodiálise), e 1,57 mL/min/kg (durante a hemodiálise) comparada a 0,58 mL/min/kg em voluntários sadios.
A média de meia-vida plasmática foi de 42,9 h (insuficiência renal crônica), 57,4 h (entre as sessões de hemodiálise) e 13 h (durante a hemodiálise), comparada a 26,2 h em voluntários sadios. Considerando a média, aproximadamente 20% (entre 5,6% e 35,1%) da quantidade de lamotrigina presente no corpo foram eliminados durante quatro horas de hemodiálise. Para esta população de pacientes, as doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepiléticas. Doses reduzidas de manutenção podem ser efetivas para pacientes com significativa falha da função renal.

Pacientes com insuficiência hepática: um estudo farmacocinético com dose única envolveu 24 pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática e 12 indivíduos saudáveis como controle. O *clearanc*e mediano aparente da lamotrigina foi 0,31; 0,24 ou 0,10 mL/min/kg em pacientes com insuficiência hepática de grau A, B ou C (Classificação *Child-Pugh*), respectivamente, comparado a 0,34 mL/min/kg nos indivíduos-controle saudáveis. As doses iniciais de escalonamento e de manutenção devem ser geralmente reduzidas em 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada *(Child-Pugh* grau B) e 75% na insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C). O escalonamento e a manutenção da dose devem ser ajustados de acordo com a resposta clínica do paciente.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado em indivíduos com conhecida hipersensibilidade à lamotrigina ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Exantema
Existem relatos de reações adversas dermatológicas que, geralmente, têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com lamotrigina. A maioria dos exantemas (rash) é leve e autolimitada, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação de lamotrigina, foram relatados. Esses casos são potencialmente ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de *Stevens Johnson* (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de *Lyell*) (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).
Nos adultos participantes dos estudos, utilizando as doses recomendadas, a incidência de exantema de pele grave foi de aproximadamente 1:500 em pacientes epilépticos. Aproximadamente metade desses casos foi relatado como SJS (1:1000).
O risco de exantema grave em crianças é maior do que nos adultos.
Dados disponíveis sugerem que a incidência de exantemas associados à hospitalização de crianças é de 1:300 a 1:100.
Em crianças, a presença inicial de exantema pode ser confundida com uma infecção. Os médicos devem considerar a possibilidade de reação medicamentosa em crianças que desenvolvem sintomas de exantema e febre durante as primeiras oito semanas de tratamento com lamotrigina.
Além disso, o risco global de aparecimento de exantema pode estar fortemente associado a:
- altas doses iniciais de lamotrigina;
- doses que excedam o escalonamento de doses recomendadas;
- uso concomitante de valproato (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com história de alergia ou rash cutâneo a outras drogas antiepiléticas, já que a frequência de rash-não grave após tratamento com lamotrigina foi aproximadamente três vezes maior nestes pacientes do que nos que não apresentavam história de alergia e/ou rash.
Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso da lamotrigina descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que lamotrigina não seja reiniciada em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com lamotrigina, a menos que o benefício se sobreponha ao risco.

Exantema também tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas, hepáticas e renais e meningite asséptica (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A síndrome exibe um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à insuficiência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes mesmo que não ocorra exantema. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente, e o uso de lamotrigina deve ser descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.
A meningite asséptica foi reversível com a retirada da droga na maioria dos casos, mas reapareceu em alguns casos de re-exposição à lamotrigina. A re-exposição resultou em um retorno rápido dos sintomas, que eram frequentemente mais graves. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite relacionada a tratamento prévio com lamotrigina.

Linfoistiocitose hemofagocítica (HLH)
A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso de lamotrigina (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A HLH é uma síndrome de ativação imuno patológica, que pode ser fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos como febre, erupção cutânea (rash), sintomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anormalidades da função hepática e da coagulação. Os sintomas ocorrem geralmente dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Deve-se avaliar imediatamente os pacientes com esses sinais e sintomas e o diagnóstico de HLH deve ser levado em consideração. O uso de lamotrigina deve ser descontinuado a menos que uma etiologia alternativa seja estabelecida.

Risco de suicídio
Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade.
De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo lamotrigina.
Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Uma metanálise de estudos randomizados com DAEs (inclusive lamotrigina) controlados com placebo também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis não descartam a possibilidade de risco aumentado para lamotrigina.
Portanto, os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamentos suicidas. Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Contraceptivos hormonais
Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia de lamotrigina:
Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o *clearance* da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e em uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem

ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dose, ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.
Os médicos devem fazer acompanhamento clínico apropriado da mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com lamotrigina, uma vez que ajustes na dose de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.
Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados. Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeito da lamotrigina na eficácia de contraceptivos hormonais:
Em um estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou-se que quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação há um modesto aumento no *clearance* do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade dessas alterações resultarem numa diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e lamotrigina. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2).
A lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A coadministração de lamotrigina com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo, a dofetilida não é recomendada.

Diidrofolato redutase
A lamotrigina é um fraco inibidor de diidrofolato-redutase. Portanto, há possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Entretanto, em períodos de até um ano, a lamotrigina não provocou alterações significativas na concentração da hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações de folato em nível sérico ou das hemácias. Em períodos de tratamento de até cinco anos não houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias.

Insuficiência renal
Em estudos com dose única em pacientes com insuficiência renal terminal as concentrações plasmáticas de lamotrigina não foram significativamente alteradas. No entanto, como é esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronato, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal.

Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina
A lamotrigina não deve ser administrada a pacientes que estejam sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina sem recomendação médica.

ECG Síndrome de Brugada
Uma associação muito rara com ECG padrão do tipo Brugada foi observada, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Portanto, deve-se ter cautela com o uso de lamotrigina em pacientes com Síndrome de Brugada.

Ritmo cardíaco e anormalidades de condução
Testes *in vitro* mostraram que lamotrigina apresenta atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes. Com base nestes achados *in vitro*, lamotrigina pode potencialmente retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir pró-arritmia em pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante. Portanto, qualquer benefício esperado ou observado de lamotrigina para esses pacientes deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos potenciais de eventos cardíacos graves ou fatais. O uso concomitante de outros bloqueadores de canais de sódio pode aumentar ainda mais o risco de pró-arritmia.

Epilepsia
Como ocorre com outras drogas antiepiléticas, a suspensão abrupta de lamotrigina pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de lamotrigina deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.

Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epiléptico, podem levar à rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes ocorreram em associação ao uso de lamotrigina.

Testes de laboratório
A lamotrigina tem demonstrado interferir em testes rápidos de urina usados para detecção de drogas, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para fenciclidina. Um método químico alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo.

Gravidez e lactação
A administração de lamotrigina não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito da lamotrigina sobre a fertilidade humana.
Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 8700 mulheres expostas a lamotrigina usada em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, estes dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores. Embora os dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo caso-controle completo não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outras malformações maiores após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso de lamotrigina em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de lamotrigina.
Como a maioria das drogas, lamotrigina não deve ser usada na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal.
As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico à mulher grávida que esteja em tratamento com lamotrigina.
Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.
O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos aos bebês.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores às dose de 400 mg/dia para seres humanos [em uma área de superfície corporal (mg/m^2)], mostraram toxicidade no desenvolvimento (aumento da mortalidade, diminuição do peso corporal, aumento das variações estruturais, anormalidades neurocomportamentais), mas não mostraram efeitos teratogênicos. Entretanto, como a lamotrigina é um fraco inibidor de diidrofolato redutase, existe o risco teórico de ocorrerem malformações fetais humanas, quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez.

Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Dois estudos com voluntários demonstraram que o efeito do lamotrigina sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com lamotrigina, eventos adversos de características neurológicas, como vertigem e diplopia, têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com lamotrigina antes de dirigir e operar máquinas.
Como existe uma variação individual em resposta a todas as terapias com drogas antiepilépticas, o paciente deve consultar seu médico especificamente sobre a questão de dirigir e a epilepsia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A uridina 5'-difosfo (UDP)-glicuronil transferase (UGTs) foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Fármacos que induzem ou inibem a glicuronidação podem, portanto, afetar o *clearance* aparente da lamotrigina. Indutores fortes ou moderados da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), também conhecidos por induzir a UGTs, podem aumentar o metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina cause indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas citocromo P450. A lamotrigina

pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Os fármacos que demonstraram ter um impacto clinicamente relevante na concentração da lamotrigina são descritos na Tabela 1. A orientação posológica específica para esses fármacos é fornecida no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Além disso, a Tabela 1 lista os medicamentos que demonstraram ter pouco ou nenhum efeito na concentração de lamotrigina. Geralmente, não se espera que a administração concomitante de tais medicamentos resulte em nenhum impacto clínico. No entanto, deve-se considerar pacientes cuja epilepsia é especialmente sensível a flutuações nas concentrações de lamotrigina.

Tabela 1: Efeito de drogas na concentração da lamotrigina (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR):

Drogas que aumentam a concentração da lamotrigina	**Drogas que reduzem a concentração da lamotrigina**	**Drogas que têm pouco ou nenhum efeito na concentração da lamotrigina**
valproato	carbamazepina fenitoína primidona fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* Associação de etinilestradiol/levonorgestrel*	lítio bupropiona olanzapina oxcarbazepina felbamato gabapentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripiprazol lacosamida perampanel paracetamol

*Para orientações de dose, ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais, adicionalmente para mulheres tomando contraceptivos orais ver também item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Contraceptivos hormonais.

Interações envolvendo drogas antiepilépticas - DAEs (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)
O valproato, que inibe a glicuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes.
Alguns DAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), que induzem as enzimas do citocromo P450, também induzem as UGTs e, portanto, aumentam o metabolismo da lamotrigina. Há relatos de eventos em nível do sistema nervoso central - incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas - em pacientes recebendo carbamazepina após a introdução de lamotrigina. Esses eventos são normalmente resolvidos quando a dose de carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante estudo com oxcarbazepina e lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada.
Em estudo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200 mg de lamotrigina e 1.200 mg de oxcarbazepina, observou-se que a oxcarbazepina não altera o metabolismo da lamotrigina e a lamotrigina não altera o metabolismo da oxcarbazepina.
Em estudo com voluntários sadios, a coadministração de felbamato (1.200 mg, duas vezes ao dia) e lamotrigina (100 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) não demonstrou ter efeitos clínicos relevantes na farmacocinética da lamotrigina.
Baseado nas análises retrospectivas dos níveis plasmáticos em pacientes que recebiam lamotrigina isolada ou juntamente com gabapentina, o *clearance* da lamotrigina não pareceu ser alterado pela gabapentina.
Interações potenciais entre levetiracetam e lamotrigina foram pesquisadas avaliando-se as concentrações séricas de ambos agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam, e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina.

O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com pregabalina (200 mg, três vezes ao dia). Não há interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina.
O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina, enquanto foi observado aumento de 15% nas concentrações de topiramato.
Em estudo com pacientes com epilepsia, a coadministração de zonisamida (200 a 400 mg/dia) com lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina.
Em estudo placebo-controlado, com pacientes no início de crises convulsivas parciais, a concentração plasmática da lamotrigina não foi afetada pelo uso concomitante de lacosomida (200, 400 ou 600 mg/dia).
Em uma análise conjunta de dados de três estudos clínicos placebo-controlado que investigavam o perampanel em terapia combinada em pacientes com início de crises convulsivas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, a maior dose de perampanel avaliada (12 mg/dia) aumentou o *clearance* da lamotrigina em menos de 10%. Apesar de terem sido reportadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos in vitro indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)
A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina.
Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e houve somente um leve aumento na área sob a curva (ASC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina.
Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (ASC) e a concentração máxima ($C_{máx}$) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina.
Doses múltiplas orais de lamotrigina (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1(um) de 20, quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando lamotrigina foi administrada isoladamente.
Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (> / = 100 mg / dia), doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg/dia para uma dose alvo de 30 mg / dia ao longo de um período de 7 dias e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na $C_{máx}$ e ASC da lamotrigina foi observada.
Experimentos de inibição *in vitro* indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetada pela coincubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microssoma hepático humano, sugeriram que a lamotrigina não reduz o *clearance* das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos *in vitro* também sugerem que é improvável que o *clearance* da lamotrigina seja afetado pela clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona.

Interações com contraceptivos hormonais
Efeito de contraceptivos hormonais na farmacocinética da lamotrigina:
Em um estudo com 16 voluntárias, verificou-se que o uso de contraceptivo contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel associados causou aumento no *clearance* oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (ASC) e $C_{máx}$, respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem contraceptivo), com concentrações pré-dose ao final da semana de medicação inativa sendo, em média, aproximadamente duas vezes mais altas que durante a coterapia (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais; e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Contraceptivos hormonais).

Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos hormonais:
Em um estudo com 16 voluntárias, a dose de equilíbrio de 300 mg de lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol na medicação associada. Um modesto aumento no *clearance* oral do componente levonorgestrel foi observado, resultando numa redução média de 19% e 12% na área sob a curva (ASC) e $C_{máx}$ do levonorgestrel, respectivamente. Medidas das concentrações séricas de FSH, LH e estradiol durante o estudo

indicaram certa perda da supressão da atividade hormonal ovariana em algumas mulheres, embora a medida da progesterona sérica tenha indicado que não houve evidência hormonal de ovulação em nenhuma das 16 voluntárias. O impacto do modesto aumento do *clearance* do levonorgestrel e das alterações das concentrações séricas de FSH e LH na atividade ovulatória é desconhecido (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O efeito de doses diferentes de 300 mg/dia de lamotrigina não foi estudado, e estudos com outras formulações hormonais femininas não foram conduzidos.

Interações envolvendo outras medicações:
Em um estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que a rifampicina aumentou o *clearance* e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação.
Em pacientes recebendo terapia concomitante com rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e indutores de glicuronidação competitivos (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para lamotrigina e indutores da glicuronidação deve ser considerado (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Em um estudo com voluntários adultos sadios, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) reduziu a área sob a curva (ASC) e a $C_{máx}$ de lamotrigina (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais).
Em um estudo em voluntários adultos saudáveis, paracetamol 1g (quatro vezes ao dia) reduz a área sob a curva (ASC) e a $C_{máx}$ de lamotrigina até uma média de 20% e 25%, respectivamente.
Os dados da avaliação in vitro do efeito da lamotrigina no OCT2 demonstram que lamotrigina, mas não o metabólito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor de OCT2, com valor IC_{50} de 53,8 µM (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Cuidados de conservação
Conservar em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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

Características do medicamento
Os comprimidos de lamotrigina 25 mg, 50 mg e 100 mg são circulares e amarelos.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
O comprimido de lamotrigina deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo de água.
Os comprimidos não devem ser mastigados nem partidos. Se uma dose calculada de lamotrigina (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Reintrodução da terapia
Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com lamotrigina, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento de lamotrigina (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Quanto maior o intervalo entre o uso prévio e a reintrodução, maior o cuidado que se deve tomar no escalonamento da dose de manutenção. Quando este intervalo exceder cinco meias-vidas (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas), lamotrigina deve ser escalonada à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.

Recomenda-se que lamotrigina não seja reiniciada em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com lamotrigina, a menos que o potencial benefício ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia
Quando drogas antiepilépticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com lamotrigina ou quando outra droga antiepilética (DAE) é adicionada ao regime de tratamento contendo lamotrigina, deve-se considerar os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Dose em monoterapia: Adultos e crianças acima de 12 anos de idade
A dose inicial de lamotrigina em monoterapia é de 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg, a cada uma a duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção para se alcançar uma resposta ideal é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 500 mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada.
Por conta do risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dose em terapia combinada: **Adultos e crianças acima de 12 anos**
Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de lamotrigina deve ser de 25 mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50 mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas.
Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de lamotrigina é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos por 100 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas.
A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 100 mg a cada uma a duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200-400 mg /dia, administrados em duas doses fracionadas.
Alguns pacientes podem necessitar de até 700 mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada.
Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), a dose inicial de lamotrigina é 25 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Tabela 2 – Regime de tratamento recomendado em epilepsia para adultos e maiores de 12 anos

Regime de tratamento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção
Monoterapia	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada com valproato independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante	12,5 mg (25 mg administrados em dias alternados)	25 mg (uma vez ao dia)	100-200mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 25-50 mg a cada 1-2 semanas.

Terapia combinada sem valproato	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas) Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
	Esse regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbitona primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina	50 mg (uma vez ao dia)	100 mg (duas doses fracionadas)	200-400 mg (duas doses fracionadas) Para se atingir a manutenção, as doses podem ser aumentadas até 100 mg a cada 1-2 semanas.
Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato.				

Face ao risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais

Mulheres tomando contraceptivos hormonais

- Iniciando o tratamento com lamotrigina em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:
Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o *clearance* da lamotrigina (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), nenhum ajuste no escalonamento de dose de lamotrigina deve ser necessário com base somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de lamotrigina ser adicionada na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

- Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de lamotrigina para valores duas vezes maiores (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, a dose de lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100 mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores.

- Interrompendo o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de lamotrigina para valores até 50% menores (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). É recomendado que seja feita a redução gradual da dose diária de lamotrigina de até 50 a 100 mg a cada semana (não excedendo 25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário.

Administração com atazanavir/ritonavir

Apesar de atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), nenhum ajuste no escalonamento de dose de lamotrigina deve ser

necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de lamotrigina ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.
Em pacientes que já tomam doses de manutenção de lamotrigina e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se atazanavir/ritonavir forem utilizados ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

Idosos (acima de 65 anos de idade)
Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

Insuficiência hepática
As doses iniciais de escalonamento e manutenção devem ser geralmente reduzidas em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* grau B) e em 75% na insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica.

Insuficiência renal
Deve-se ter cautela ao administrar lamotrigina a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas: (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas).
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia estão descritas abaixo. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização estão incluídas na seção Dados Pós-Comercialização. Todas as seções devem ser consultadas ao considerar o perfil de segurança global de lamotrigina. Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (> 1/10.000 e <1/1.000), muito raras (<1/10.000).

Epilepsia
As reações adversas a seguir foram identificadas durante estudos clínicos para epilepsia e devem ser consideradas junto às observadas nos dados de pós-comercialização para um perfil de segurança global de lamotrigina:

Reações muito comuns (>1/10): dor de cabeça, exantema cutâneo[1].

Reações comuns (>1/100 e <1/10): agressividade, irritabilidade, fadiga, sonolência, insônia, tontura, tremor, náusea, vômito, diarreia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): ataxia, diplopia, visão turva.

Reações raras (> 1/10.000 e <1.000): Síndrome de *Stevens-Johnson*[1], nistagmo.

Reações muito raras (<1/10.000):
- necrólise epidérmica tóxica (NET);[1]
- anormalidades hematológicas[2] (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade.[3]
- síndrome de hipersensibilidade[3] [incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos];
- tiques, alucinações, confusão;
- testes de função hepática aumentados, disfunção hepática[4], insuficiência hepática;
- reações semelhantes ao lúpus;
- nefrite túbulo intersticial[5].

[1] Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (rashs cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Raramente, foram observados exantemas cutâneos graves, incluindo Síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de *Lyell*). Embora na maioria dos casos ocorra pronta recuperação com a suspensão da droga, alguns pacientes experimentam *déficit* de cicatrização irreversível e, em alguns raros casos, evoluem para o óbito (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O risco de exantema global parece estar associado com:
-altas doses iniciais de lamotrigina;
-doses que excedam o escalonamento de doses recomendado na terapia com lamotrigina (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR);
-uso concomitante de valproato (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Exantema tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos.[3] (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

[2] Anormalidades hematológicas e linfadenopatia podem ou não ser associadas a DRESS/ síndrome de hipersensibilidade.[3]
(ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

[3]Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associado a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.

[4] A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.

[5] Pode ocorrer em associação com uveite.

Dados pós-comercialização
Esta seção inclui as reações adversas identificadas durante vigilância pós-comercialização. Estas devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para um perfil de segurança global de lamotrigina.

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): nistagmo, tremor, insônia, diarreia.

Reações raras (> 1/10.000 e <1/1000): alopecia, meningite asséptica (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), conjuntivite.

Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson[5], efeitos extrapiramidais[5], coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfoistiocitose hemofagocítica (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), hipogamaglobulinemia.

[5] Foi relatado que a lamotrigina pode piorar os sintomas parkinsonianos em pacientes com doença de Parkinson pre-existente. Há relatos isolados de efeitos extrapiramidais e coreoatetose em pacientes sem esta predisposição.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A superdose resultou em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração no nível de consciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observado em pacientes com overdose.

Tratamento: no caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1139

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete Aparecida Dias Assi
CRF SP: 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/05/2021.

Fabricado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Eurofarma
www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/07/2015	0658431/15-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e precauções Posologia e Modo de Usar	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
04/05/2016	1667162/16-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Interações Medicamentosas Resultados de Eficácia Posologia e Modo de Usar	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
23/10/2017	2135468/17-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
24/07/2018	0589818/18-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e Precauções Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
22/03/2019	0260882/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
10/03/2020	0721967/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Reações adversas	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg

20/05/2020	1583007/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Advertências e Precauções Interações Medicamentosas	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
17/09/2020	3167249/20-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Posologia e modo de usar	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
20/04/2021	1515660/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Reações adversas	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
13/07/2021	2716745/21-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1. Indicação 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas Dizeres Legais	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg
Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Comprimido 25, 50 e 100 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: LAMOTRIGINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	**CNPJ**	61.190.096/0001-92	**Autorização**	1.00.043-8
Processo	25351.711340/2014-14	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	20/07/2015
Nome Comercial	LAMOTRIGINA	**Registro**	100431139	**Vencimento do registro**	07/2025
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA			**Medicamento de referência**	Lamictal
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 15 ATIVA	1004311390011	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	25 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 ATIVA	1004311390021	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE

Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	25 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 ATIVA	1004311390038	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial

Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 15 ATIVA	1004311390046	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 ATIVA	1004311390054	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos				
Destinação	Comercial				
Tarja	Vermelha sob restrição				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 ATIVA	1004311390062	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	100 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 15 ATIVA	1004311390070	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	100 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 ATIVA	1004311390089	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	100 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 ATIVA	1004311390097	COMPRIMIDO SIMPLES	20/07/2015	24 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (blister de alumínio/plástico pvc transparente.) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 12 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

lamotrigina

Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda.
comprimido simples
25 mg / 50 mg / 100 mg

Bula Profissional de Saúde

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

lamotrigina

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos simples de 25 mg, 50 mg e 100 mg: embalagem com 30 comprimidos.

.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **25 mg** contém:

lamotrigina	25 mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio,povidona, estearato de magnésio.

Cada comprimido de **50 mg** contém:

lamotrigina	50 mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio,povidona, estearato de magnésio.

Cada comprimido de **100 mg** contém:

lamotrigina	100 mg
excipientes q.s.p.....	1 comprimido

Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio,povidona, estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A lamotrigina é uma droga antiepilética indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.
Após o controle epiléptico ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com a lamotrigina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Três estudos com nível de evidência avaliaram a eficácia e tolerabilidade da lamotrigina em pacientes diagnosticados com epilepsia generalizada e parcial. O primeiro destes estudos avaliou 260 pacientes que foram randomizados para receber a lamotrigina ou a carbamazepina. O resultado obtido para epilepsia parcial, considerando pacientes livres de crises convulsivas no período de 24 semanas após a titulação do tratamento, foi de 48% dos pacientes tratados com a lamotrigina e 51% daqueles tratados com a carbamazepina. No grupo com epilepsia generalizada os resultados foram respectivamente, 78% e 76% [1]. O segundo destes estudos utilizou desenho semelhante, porém entre pacientes idosos e, à semelhança do estudo anterior, não reportou diferenças de eficácia significativas entre a lamotrigina e a carbamazepina [2]. O terceiro estudo comparativo entre lamotrigina e fenitoína com desenho semelhante aos anteriores também não demonstrou diferença significativa entre os grupos com relação ao controle das crises, com 43% dos pacientes no grupo lamotrigina e 36% no grupo fenitoína permanecendo livres de crises nas 24 semanas de acompanhamento [3].

Referências Bibliográficas

[1] BRODIE, MJ. *et al.* Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed

epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Lancet, 345(8948): 476-479, 1995.
[2] BRODIE, MJ. *et al*. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group, 37(1):81-7, 1999.
[3] STEINER TJ. *et al*. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Epilepsia, 40(5):601-7, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Modo de ação: os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave nodesencadeamento de crises epiléticas.

Farmacodinâmica: em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntários adultos sadios, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo, ao passo que 1.000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos.

Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina, em doses de 150 mg e 300 mg, não diferiram daqueles com o placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem metabolismo significativo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém a extensão da absorção não é afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, em um mesmo indivíduo, esta concentração raramente varia.

Distribuição: a lamotrigina apresenta ligação de 55% às proteínas plasmáticas, e é muito improvável que seu deslocamento das proteínas resulte em toxicidade. Seu volume de distribuição é de 0,92 a 1,22 L/kg.

Metabolismo: UDP-glicuronil transferases têm sido identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina. A lamotrigina induz discretamente seu próprio metabolismo, dependendo da dose. Entretanto, não existem evidências de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outras drogas antiepiléticas, e os dados sugerem que são pouco prováveis as interações entre a lamotrigina e as drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação: o clearance (depuração) médio em adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39 ± 14 mL/min. O clearance da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente na urina do material conjugado com glicuronídeo. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretados nas fezes. O clearance e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas. Em um estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de Gilbert, o clearance médio aparente foi reduzido em 32% quando comparado com os controles normais. Porém, os valores estão dentro da faixa da população em geral.
A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com o valproato (ver itens **"8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**" e "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Populações de pacientes especiais

Crianças: o clearance ajustado ao peso corporal é maior em crianças do que em adultos, com valores

mais altos em crianças abaixo de 5 anos. A meia-vida da lamotrigina é, geralmente, menor em crianças do que em adultos, com um valor médio de aproximadamente 7 horas, quando administrada juntamente com drogas indutoras enzimáticas, tais como a carbamazepina e a fenitoína. A meia-vida da lamotrigina é aumentada para um valor médio de 45 a 50 horas quando coadministrada com o valproato (ver item "**8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**").

Idosos: resultados da análise farmacocinética de uma população, incluindo pacientes jovens e idosos com epilepsia envolvidos nos mesmos testes, indicaram que o clearance da lamotrigina não se altera de modo clinicamente relevante. Após a administração de doses únicas isoladas, o clearance aparente decresceu em 12%, de 35 mL/min em pacientes com 20 anos para 31 mL/min em pacientes com 70 anos. O decréscimo após 48 semanas de tratamento foi de 10%, de 41 para 37 mL/min entre grupos jovens e idosos. Adicionalmente, a farmacocinética da lamotrigina foi estudada em 12 indivíduos idosos saudáveis, após dose única de 150 mg. O clearance médio nestes idosos (0,39 mL/min/kg) encontrou-se dentro da faixa dos valores médios de clearance (0,31 a 0,65 mL/min/kg) obtidos em nove estudos com adultos não idosos depois de dose única de 30 a 450 mg.

Pacientes com insuficiência renal: em estudo com 12 voluntários com insuficiência renal crônica e outros seis indivíduos passando por hemodiálise em que cada um fez uso de dose única de lamotrigina de 100 mg, a média do CL/F foi de 0,42 mL/min/kg (insuficiência renal crônica), 0,33 mL/min/kg (entre as sessões de hemodiálise), e 1,57 mL/min/kg (durante a hemodiálise) comparada a 0,58 mL/min/kg em voluntários sadios. A média de meia-vida plasmática foi de 42,9 h (insuficiência renal crônica), 57,4 h (entre as sessões de hemodiálise) e 13 h (durante a hemodiálise), comparada a 26,2 h em voluntários sadios. Considerando a média, aproximadamente 20% (entre 5,6% e 35,1%) da quantidade de lamotrigina presente no corpo foram eliminados durante quatro horas de hemodiálise. Para esta população, doses iniciais da lamotrigina devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepiléticas. Doses reduzidas de manutenção podem ser efetivas para pacientes com significativa falha da função renal.

Pacientes com insuficiência hepática: um estudo farmacocinético com dose única envolveu 24 pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática e 12 indivíduos saudáveis como controle. O clearance mediano aparente da lamotrigina foi 0,31; 0,24 ou 0,10 mL/min/kg em pacientes com insuficiência hepática de grau A, B ou C (Classificação Child-Pugh), respectivamente, comparado a 0,34 mL/min/kg nos indivíduos-controle saudáveis. As doses iniciais, de escalonamento e manutenção geralmente devem ser reduzidas em 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e 75% na insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). O escalonamento e a manutenção da dose devem ser ajustados de acordo com a resposta clínica do paciente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A lamotrigina é contraindicada em indivíduos com conhecida hipersensibilidade à lamotrigina ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exantema

Existem relatos de reações adversas dermatológicas que geralmente têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com a lamotrigina. A maioria dos exantemas (rash) é leve e autolimitada, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação da lamotrigina, foram relatados. Esses casos são potencialmente ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver item "**9. REAÇÕES ADVERSAS**"). Nos adultos participantes dos estudos, utilizando as doses recomendadas, a incidência de exantema de pele grave foi de aproximadamente 1:500 em pacientes epilépticos. Aproximadamente metade desses casos foi relatada como SJS (1:1000).

O risco de exantema grave em crianças é maior do que nos adultos.

Dados disponíveis sugerem que a incidência de exantemas associados à hospitalização de crianças é de 1:300 a 1:100.

Em crianças, a presença inicial de exantema pode ser confundida com uma infecção. Os médicos devem considerar a possibilidade de reação medicamentosa em crianças que desenvolvem sintomas de exantema

e febre durante as primeiras oito semanas de tratamento com a lamotrigina.

Além disso, o risco global de aparecimento de exantema pode estar fortemente associado a:

- altas doses iniciais da lamotrigina;
- doses que excedam o escalonamento de doses recomendado;
- uso concomitante de valproato (ver item "**8. POSOLOGIA e MODO DEUSAR"**).

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com história de alergia ou rash cutâneo a outras drogas antiepiléticas, já que a frequência de rash não-grave após tratamento com a lamotrigina foi aproximadamente três vezes maior nestes pacientes do que nos que não apresentavam história de alergia e/ou rash.

Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso da lamotrigina, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que a lamotrigina não seja reiniciada em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com a lamotrigina, a menos que o benefício se sobreponha ao risco.

Exantema também tem sido relatado como parte de reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicase hepáticas e meningite asséptica (ver item "**9. REAÇÕES ADVERSAS**"). A síndrome exibe um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à insuficiência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes mesmo que não ocorra exantema. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente, e o uso da lamotrigina deve ser descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.
A meningite asséptica foi reversível com a retirada da droga na maioria dos casos, mas reapareceu em alguns casos de reexposição à lamotrigina. A reexposição resultou emum retorno rápido dos sintomas, que eram frequentemente mais graves. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite relacionada a tratamento prévio com lamotrigina.

Linfoistiocitose hemofagocítica (HLH)
A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso da lamotrigina (ver item "**9. REAÇÕES ADVERSAS**"). A HLH é uma síndrome de ativação imuno patológica, quepode ser fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos como febre, erupção cutânea (rash), sintomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anormalidades da função hepática e coagulação. Os sintomas ocorrem geralmente dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Deve-se avaliar imediatamente os pacientes com esses sinais e sintomas e o diagnóstico de HLH deve ser levado em consideração. O uso da lamotrigina deve ser descontinuado a menos que uma etiologia alternativa seja estabelecida.

Risco de suicídio
Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia, e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade.
De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo a lamotrigina.

Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Uma meta-análise de estudos randomizados com DAEs (inclusive a lamotrigina) controlados com placebo também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis

não descartam a possibilidade de risco aumentado para a lamotrigina.
Portanto, os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamentos suicidas. Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Contraceptivos hormonais
Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia da lamotrigina:
Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o clearance da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis da lamotrigina (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas da lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e em uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dose, ver item "**8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**".

Os médicos devem fazer acompanhamento clínico apropriado da mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com a lamotrigina, uma vez que ajustes na dosagem da lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.

Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados. Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeito do lamotrigina na eficácia de contraceptivos hormonais:
Em um estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou-se que quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação há um modesto aumento no clearance do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade de essas alterações resultarem numa diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e a lamotrigina. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2):
A lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A coadministração da lamotrigina com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo, a dofetilida não é recomendada.

Diidrofolato redutase
A lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato redutase. Portanto, há possibilidade deinterferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Entretanto, em períodos de até um ano, a lamotrigina não provocou alterações significativas na concentração da hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações de folato em nível sérico ou das hemácias. Em períodos de tratamento de até cinco anosnão houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias.

Insuficiência renal
Em estudos com dose única em pacientes com insuficiência renal terminal as concentrações plasmáticas da lamotrigina não foram significativamente alteradas. No entanto, como é esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronato, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal.

Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina
A lamotrigina não deve ser administrada a pacientes que estejam sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina sem recomendação médica.

ECG Síndrome de Brugada
Uma associação muito rara com ECG padrão do tipo Brugada foi observada, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Portanto, deve-se ter cautela com o uso da lamotrigina em pacientes com

Síndrome de Brugada.

Epilepsia
Como ocorre com outras drogas antiepiléticas, a suspensão abrupta da lamotrigina pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose da lamotrigina deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.

Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de malepiléptico, podem levar à rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantesocorreram em associação ao uso da lamotrigina.

Testes de laboratório
A lamotrigina tem demonstrado interferir em testes rápidos de urina usados para detecção de drogas, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para a fenciclidina. Um método químico alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo.

Gravidez e lactação
A administração da lamotrigina não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito do lamotrigina sobre a fertilidade humana.
Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 8.700 mulheres expostas a lamotriginausada em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, estes dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores. Embora os dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo caso-controle completo não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outras malformações maiores após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso da lamotrigina em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante da lamotrigina.

Como a maioria das drogas, a lamotrigina não deve ser usada na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal.
As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis da lamotrigina durantea gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico à mulher grávida que esteja em tratamento com a lamotrigina.
Houve relatos de que a lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais da lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas da lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.
O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial deefeitos adversos aos bebês.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores às doses de 400 mg/dia para seres humanos [em uma área de superfície corporal (mg/m^2)], mostraram toxicidade no desenvolvimento (aumento da mortalidade, diminuição do peso corporal, aumento das variações estruturais, anormalidades neurocomportamentais), mas não mostraram efeitos teratogênicos. Entretanto, como a lamotrigina é um fraco inibidor de diidrofolato redutase, existe risco teórico de ocorrerem malformações fetais humanas, quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez.

Categoria C de risco na gravidez
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Dois estudos com voluntários demonstraram que o efeito da lamotrigina sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com a lamotrigina, eventos adversos de características neurológicas, como vertigem e diplopia, têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com a lamotrigina antes de dirigir e operar máquinas.

Como existe uma variação individual em resposta a todas as terapias com drogas antiepilépticas, o paciente deve consultar seu médico especificamente sobre a questão de dirigir e a epilepsia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A uridina 5′-difosfo (UDP)-glicuronil transferase (UGTs) foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Fármacos que induzem ou inibema glicuronidação podem, portanto, afetar o clearance aparente da lamotrigina. Indutores fortes ou moderados da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), também conhecidos por induzir a UGTs, podem aumentar o metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina cause indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas citocromo P450. A lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Os fármacos que demonstraram ter um impacto clinicamente relevante nometabolismo da lamotrigina são descritos na Tabela 1. A orientação posológica específica para esses fármacos é fornecida no item "**8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**". Além disso, a Tabela 1 lista os medicamentos que demonstraram ter pouco ou nenhum efeito na concentração de lamotrigina. Geralmente, não se espera que a administração concomitante de tais medicamentos resulte em nenhum impacto clínico. No entanto, deve-se considerar pacientes cuja epilepsia é especialmente sensível a flutuações nas concentrações de lamotrigina.

Tabela 1: Efeito de drogas na concentração da lamotrigina (ver item "8. POSOLOGIA e MODO DE USAR"):

Drogas que aumentama concentração da lamotrigina	Drogas que reduzem a concentração da lamotrigina	Drogas que têm pouco ou nenhum efeito na concentração da Lamotrigina
valproato	carbamazepina fenitoína primidona fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* Associação de etinilestradiol/levonorgestrel*	lítio bupropiona olanzapina oxcarbazepina felbamato gapabentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripripazol lacosamida perampanel paracetamol

*Para orientações de dosagem, ver item "8. **POSOLOGIA e MODO DE USAR** – **Recomendações gerais para populações de pacientes especiais"**, adicionalmente paramulheres tomando contraceptivos orais, ver também item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** Contraceptivos hormonais".

Interações envolvendo drogas antiepilépticas – DAEs (ver item "8. POSOLOGIA e MODO DE USAR")

O valproato, que inibe a glicuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes. Alguns DAEs (como a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e a primidona), que induzem as enzimas do citocromo P450, também induzem as UGTse, portanto aumentam o metabolismo da lamotrigina. Há relatos de eventos em nível do sistema nervoso central - incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas – em pacientes recebendo a carbamazepina após a introdução da lamotrigina. Esses eventos são normalmente resolvidos quando a dose da carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante estudo com a oxcarbazepina e a lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada.

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200 mg da lamotrigina e 1.200 mg da

oxcarbazepina, observou-se que a oxcarbazepina não altera o metabolismo da lamotrigina e a lamotrigina não altera o metabolismo da oxcarbazepina. Em estudo com voluntários sadios, a coadministração de felbamato (1.200 mg, duas vezes ao dia) e lamotrigina (100 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) não demonstrou ter efeitos clínicos relevantes na farmacocinética da lamotrigina.

Baseado nas análises retrospectivas dos níveis plasmáticos em pacientes que recebiam a lamotrigina isolada ou juntamente com a gabapentina, o clearance da lamotrigina não pareceu ser alterado pela gabapentina.

Interações potenciais entre o levetiracetam e a lamotrigina foram pesquisadas avaliando- se as concentrações séricas de ambos agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam, e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina.

O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas da lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com a pregabalina (200 mg, três vezes ao dia). Não existem interações farmacocinéticas entre a lamotrigina e a pregabalina.

O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas da lamotrigina, enquanto foi observado aumento de 15% nas concentrações do topiramato.

Em estudo com pacientes com epilepsia, a coadministração da zonisamida (200 a 400 mg/dia) com a lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina.

Em estudo placebo-controlado, com pacientes no início de crises convulsivas parciais, a concentração plasmática da lamotrigina não foi afetada pelo uso concomitante da lacosomida (200, 400 ou 600 mg/dia).

Em uma análise conjunta de dados de três estudos clínicos placebo-controlado que investigavam o perampanel em terapia combinada em pacientes com início de crises convulsivas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, a maior dose do perampanel avaliada (12 mg/dia) aumentou o clearance da lamotrigina em menos de 10%. Apesar de terem sido reportadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos in vitro indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver item "8. POSOLOGIA e MODO DE USAR")
A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia da lamotrigina.
Múltiplas doses orais da bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única da lamotrigina em 12 indivíduos e houve somente um leve aumento na área sob a curva (AUC) do metabólito glicuronídeo da lamotrigina.
Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima ($C_{máx}$) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina.

Doses múltiplas orais da lamotrigina (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg da risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração da risperidona 2 mg com a lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1(um) de 20, quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando a lamotrigina foi administrada isoladamente.

Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (≥ 100 mg/dia), doses do aripiprazol foram aumentadas de 10 mg/dia para uma dose alvo de 30 mg/dia ao longo de um período de 7 dias e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na $C_{máx}$ e AUC da lamotrigina foi observada.

Experimentos de inibição in vitro indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetado pela coincubação com a amitriptilina, a bupropiona, o clonazepam, a fluoxetina, o haloperidol ou o lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microssoma hepático humano, sugeriram que a lamotrigina não reduz o clearance das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos in vitro também sugerem que é improvável que o clearance da lamotrigina seja afetado pela clozapina, a fenelzina, a risperidona, a sertralina ou a trazodona.

Interações com contraceptivos hormonais
Efeito de contraceptivos hormonais na famacocinética da lamotrigina:

Em um estudo com 16 voluntárias, verificou-se que o uso de contraceptivo contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel associados causou aumento no clearance oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (AUC) e Cmáx, respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem contraceptivo), com concentrações pré-dose ao final da semana de medicação inativa sendo, em média, aproximadamente duas vezes mais altas que durante a coterapia (ver itens "8**. POSOLOGIA e MODO DE USAR - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais**; e "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES – Contraceptivos hormonais**").

Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos hormonais:
Em um estudo com 16 voluntárias, a dose de equilíbrio de 300 mg da lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol na medicação associada. Um modesto aumento no clearance oral do componente levonorgestrel foi observado, resultando numa redução média de 19% e 12% na área sob a curva (AUC) e Cmáx do levonorgestrel, respectivamente. Medidas das concentrações séricas de FSH, LH e estradiol durante o estudo indicaram certa perda da supressão da atividade hormonal ovariana em algumas mulheres, embora a medida da progesterona sérica tenha indicado que não houve evidência hormonal de ovulação em nenhuma das 16 voluntárias. O impacto do modesto aumento do clearance do levonorgestrel e das alterações das concentrações séricas de FSH e LH na atividade ovulatória é desconhecido (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"). O efeito de doses diferentes de 300 mg/dia da lamotrigina não foi estudado, e estudos com outras formulações hormonais femininas não foram conduzidos.

Interações envolvendo outras medicações:
Em um estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que a rifampicina aumentou o clearance e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com a rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e indutores de glicuronidação competitivos (ver item "**8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**").

Em estudo com voluntários saudáveis, o lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas da lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com o lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e indutores da glicuronidação deve ser considerado. (ver item "**8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**").

Em um estudo com voluntários adultos sadios, o atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) reduziu a área sob a curva (AUC) e a Cmáx da lamotrigina (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (ver item **"8. POSOLOGIA e MODO DE USAR – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais**).

Em um estudo em voluntários adultos saudáveis, paracetamol 1g (quatro vezes ao dia) reduz a área sob a curva (AUC) e a Cmáx da lamotrigina até uma média de 20% e 25%, respectivamente.

Os dados da avaliação in vitro do efeito da lamotrigina no OCT 2 demonstram que a lamotrigina, mas não o metabótito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT 2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor de OCT 2, com valor IC_{50} de 53,8 μM (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação
Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de **48 meses** (apresentação de 50 mg) e **54 meses** (apresentações de 25 mg e 100 mg) a partir da data de fabricação.

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

Aspectos físicos/características organolépticas
Os comprimidos de lamotrigina são redondos, brancos, biconvexos e plano em ambosos lados.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de lamotrigina deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo de água.
Os comprimidos não devem ser mastigados nem partidos. Se uma dose calculada da lamotrigina (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Reintrodução da terapia
Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com a lamotrigina, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento da lamotrigina (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**"). Quanto maior o intervalo entre o uso prévio e a reintrodução, maior o cuidado que se deve tomar no escalonamento da dose de manutenção. Quando este intervalo exceder cinco meias-vidas (ver item "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas**"),a lamotrigina deve ser escalonada à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.

Recomenda-se que a lamotrigina não seja reiniciada em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com a lamotrigina, a menos que o potencial benefício ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia
Quando drogas antiepilépticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com a lamotrigina ou quando outra droga antiepilética (DAE) é adicionada ao regime de tratamento contendo a lamotrigina, deve-se considerar os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**").

Dose em monoterapia
Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:
A dose inicial da lamotrigina em monoterapia é de 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dosedeve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg, a cada uma a duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção para se alcançar uma resposta ideal é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 500 mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada. Por conta do risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**").

Dose em terapia combinada

Adultos e crianças acima de 12 anos:
Nos pacientes recebendo o valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial da lamotrigina deve ser de 25 mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50 mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas.

Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**") que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto o valproato), a dose inicial da lamotrigina é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos por 100 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas.
A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200-400 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas.
Alguns pacientes podem necessitar de até 700 mg/dia da lamotrigina para alcançar a resposta desejada.

Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"), a dose inicial da lamotrigina é 25 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100- 200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Tabela 2 – Regime de tratamento recomendado em epilepsia para adultos e maiores de 12 anos.

	Semanas 1 + 2	**Semanas 3 + 4**	**Dose de manutenção**
Monoterapia	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção,as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.

Terapia combinada com o valproato independentemente do uso de qualqueroutra medicação concomitante		12,5 mg (25 mg administrados em dias alternados)	25 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção,as doses podem ser aumentadas até 25-50 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada sem o valproato	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**")	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.

	Esse regime de doses deve ser usado com: fenitoína, carbamazepina,fenobarbitona, primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina	50 mg (uma vez ao dia)	100 mg (duas doses fracionadas)	200-400 mg (duas doses fracionadas). Para se atingir a manutenção, as doses podem ser aumentadas até 100 mg a cada 1-2 semanas.
Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso daassociação a lamotrigina/valproato.				

Face ao risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**").

Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais. Mulheres tomando contraceptivos hormonais.

– Iniciando o tratamento com a lamotrigina em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:

Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o clearance da lamotrigina (ver itens **"5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**" e **"6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"), nenhum ajuste no escalonamento de dosedа lamotrigina deve ser necessário com base somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada a valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de a lamotrigina ser adicionada na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

– Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção da lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:

Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção da lamotrigina para valores duas vezes maiores (ver itens "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**" e "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, a dose da lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100 mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual.
Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores.

– Interrompendo o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:

Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção da lamotrigina para valores até 50% menores (ver itens "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**" e "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). É recomendado que seja feita a redução gradual da dose diária da lamotrigina de até 50 a 100 mg a cada semana (não excedendo25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário.

Administração com o atazanavir/ritonavir
Apesar de o atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática da lamotrigina (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"), nenhum ajuste no escalonamento de dose da lamotrigina deve ser necessário com base somente no uso do atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de lamotrigina ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

Em pacientes que já tomam doses de manutenção da lamotrigina e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose da lamotrigina se o atazanavir/ritonavir forem utilizados ou diminuir a dose se o atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

Idosos (acima de 65 anos de idade)
Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

Insuficiência hepática
As doses iniciais de escalonamento e manutenção devem ser geralmente reduzidas em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh grau B) e em 75% na insuficiência hepática grave (Child-Pugh grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica.

Insuficiência renal
Deve-se ter cautela ao administrar a lamotrigina a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**"). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas, ver item "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas**".

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia estão descritas abaixo. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização estão incluídas na seção Dados Pós-Comercialização. Todas as seções devem ser consultadas ao considerar o perfil de segurança global da lamotrigina. Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>1/10.000 e <1/1.000), muito raras (<1/10.000).

Epilepsia
As reações adversas a seguir foram identificadas durante estudos clínicos para epilepsia e devem ser consideradas junto às observadas nos dados de pós-comercialização paraum perfil de segurança global da lamotrigina:

Reações muito comuns (>1/10): dor de cabeça, exantema cutâneo[1].

Reações comuns (>1/100 e <1/10): agressividade, irritabilidade, fadiga, sonolência,insônia, tontura, tremor, náusea, vômito, diarreia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): ataxia, diplopia, visão turva.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): Síndrome de Stevens-Johnson[1], nistagmo.

Reações muito raras (<1/10.000):
- necrólise epidérmica tóxica[1].
- Anormalidades hematológicas[2] (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade[3].

- Síndrome de hipersensibilidade[3] (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravasculardisseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos).
- Tiques, alucinações, confusão.
- Testes de função hepática aumentados, disfunção hepática[4], insuficiência hepática.
- Reações semelhantes aos lúpus.
- Nefrite tubulointersticial

[1]Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (rashs cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam a lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com a lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo- papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES"**).

Raramente, foram observados exantemas cutâneos graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Embora na maioria dos casos ocorra pronta recuperação com a suspensão da droga, alguns pacientes experimentam déficit de cicatrização irreversível e, em alguns raros casos, evoluem para o óbito (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**").

O risco de exantema global parece estar associado com:

– altas doses iniciais da lamotrigina;

– doses que excedam o escalonamento de doses recomendado na terapia com alamotrigina (ver item "**8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**");

– uso concomitante do valproato (ver item "**8. POSOLOGIA e MODO DE USAR**").

Exantema tem sido relatado como parte de Reacões Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos[3] (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES"**).

[2]Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas DRESS/síndrome de hipersensibilidade[3] (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES"**).

[3]Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associado a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos.
É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.

[4]A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.

[5]Pode ocorrer em associação com uveite.

Dados pós-comercialização
Esta seção inclui as reações adversas identificadas durante vigilância pós- comercialização. Estas devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para um perfil de segurança global da lamotrigina.

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): nistagmo, tremor, insônia, diarreia.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): alopecia, meningite asséptica (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"), conjuntivite.

Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson[5], efeitos extrapiramidais[5], coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfoistiocitose hemofagocítica (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"), hipogamaglobulinemia.

[5]Foi relatado que a lamotrigina pode piorar os sintomas parkinsonianos em pacientes com doença de Parkinson pré-existente. Há relatos isolados de efeitos extrapiramidais e coreoatetose em pacientes sem esta predisposição.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A superdose resultou em sintomas queincluem nistagmo, ataxia, alteração no nível de consciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observado em pacientes em overdose.

Tratamento: no caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiverdisponível.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.5649.0009

Farm. Resp.: Karolline Santana Frigato – CRF-SP nº 82.703

Fabricado por:
Unichem Laboratories Limited
Indl. Area, Meerut Road, Ghaziabad,Uttar
Pradesh, Índia

Importado por:
Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida 7 de Setembro nº 1564 –
Vila Dirce 09912-010 – Diadema – SP
CNPJ: 05.399.786/0001-85

☎ SAC: 0800 725 5525

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em17/05/2021.

UNICHEM
FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Anexo B - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
06/07/2016	2036594/16-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens da bula	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
26/11/2019	3260912/19-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	0088435/19-9 (Lamictal)	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
20/01/2020	0191939/20-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2020	0103342/20-5 (Lamictal)	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2020	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
05/05/2020	1397173/20-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2020	1028821/20-0 (Lamictal)	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2020	Apresentações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
05/10/2020	3418530/20-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
17/05/2021	2037910/21-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteraçãode Texto de Bula – RDC60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
22/06/2021	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteraçãode Texto de Bula – RDC60/12	-	-	-	-	5, Advertências e precauções	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: LAMOTRIGINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	UNICHEM FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	05.399.786/0001-85	**Autorização**	1.05.649-4
Processo	25351.710190/2011-16	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	13/06/2016
Nome Comercial	LAMOTRIGINA	**Registro**	156490009	**Vencimento do registro**	06/2026
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA			**Medicamento de referência**	LAMICTAL
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

MEDIDA CAUTELAR

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1564900090018	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54 meses
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNICHEM LABORATORIES LIMITED **Endereço:** C-31 & 32 & D-10, INDUSTRIAL AREA, MEERUT ROAD, GHAZIABAD 201 003 - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNICHEM LABORATORIES LIMITED **Endereço:** VILLAGE BHATAULI KALAN, BADDI, DISTT SOLAN, HIMACHAL PRADESH, 173205 - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1564900090026	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	48 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNICHEM LABORATORIES LIMITED **Endereço:** C-31 & 32 & D-10, INDUSTRIAL AREA, MEERUT ROAD, GHAZIABAD 201 003 - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNICHEM LABORATORIES LIMITED **Endereço:** VILLAGE BHATAULI KALAN, BADDI, DISTT SOLAN, HIMACHAL PRADESH, 173205 - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1564900090034	COMPRIMIDO SIMPLES	13/06/2016	54 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** UNICHEM LABORATORIES LIMITED **Endereço:** C-31 & 32 & D-10, INDUSTRIAL AREA, MEERUT ROAD, GHAZIABAD 201 003 - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** UNICHEM LABORATORIES LIMITED **Endereço:** VILLAGE BHATAULI KALAN, BADDI, DISTT SOLAN, HIMACHAL PRADESH, 173205 - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Pentasa®

Laboratórios Ferring Ltda.

Comprimidos de liberação prolongada 500 mg
Enema 10 mg/mL
Grânulos de liberação prolongada 1 g
Grânulos de liberação prolongada 2 g
Supositórios 1 g

Pentasa® **Laboratórios Ferring**
mesalazina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Pentasa®
mesalazina

APRESENTAÇÕES

VIA ORAL:
Pentasa® comprimido com microgrânulos de liberação prolongada de:
- 500 mg disponível em embalagens contendo 5 blisteres com 10 unidades cada.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE DOIS ANOS DE IDADE

Pentasa® Sachê com grânulos de liberação prolongada de:
- 1 g disponível em embalagem com 50 sachês.
- 2 g disponível em embalagens com 30 ou 15 sachês.

USO ADULTO ACIMA DE DEZOITO ANOS DE IDADE

VIA RETAL:
Pentasa® Enema em frascoaplicador de 100 mL contendo 1 g de mesalazina, disponível em embalagens com 7 enemas.

USO ADULTO

Pentasa® supositório contendo 1 g de mesalazina disponível em embalagens contendo 4 blisteres com 7 unidades cada e 28 dedeiras.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Pentasa® comprimido de liberação prolongada de 500 mg:
Cada comprimido com microgrânulos de liberação prolongada contém:
mesalazina ..... 500 mg
Excipientes: povidona, etilcelulose, estearato de magnésio, talco e celulose microcristalina.

Pentasa® Sachê 1g:
Cada grânulo de liberação prolongada contém:
mesalazina ..... 1000 mg
Excipientes: povidona e etilcelulose.

Pentasa® Sachê 2g:
Cada grânulo de liberação prolongada contém:
mesalazina ..... 2000 mg
Excipientes: povidona e etilcelulose.

Pentasa® Enema:
Cada enema contém:
mesalazina ..... 1000 mg
Excipientes: edetato dissódico, metabissulfito de sódio, acetato de sódio, ácido clorídrico e água de osmose reversa.

Pentasa® supositório:
Cada supositório contém:
mesalazina ..... 1000 mg
Excipientes: povidona, estearato de magnésio, talco e macrogol 6000.

INFORMAÇÕES TECNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pentasa® comprimido, Enema e supositórios estão indicados como anti-inflamatórios destinados ao tratamento de redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa[1] e doença de Crohn[2]. Também são utilizados para prevenir e reduzir as recidivas dessas enfermidades.

Pentasa® supositório está indicado para o tratamento das inflamações do reto (proctite ulcerativa) e Pentasa® enema destinado ao tratamento de doenças inflamatórias nas porções finais do cólon e do reto (proctossigmoidite ulcerativa).

Pentasa® Sachê está indicado como anti-inflamatório destinado ao tratamento de redução das reações inflamatórias que acometem as mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa[1] leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade. É destinado também para prevenção de redução de recidivas dessa enfermidade.

[1] CID X: K.51 - Colite ulcerativa
[2] CID X: K.50 - Doença de Crohn
[3] CID X: K 51.2 - Proctite ulcerativa

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pentasa® comprimidos:
Estudos comprovam que:
A mesalazina de liberação prolongada na dosagem de 2,0 a 4,0 g/dia é geralmente eficaz em pacientes com retocolite ulcerativa ativa leve a moderada. Dados indicam que mesalazina oral de liberação prolongada na dosagem de 4,0 g/dia é eficaz em pacientes com doença de Crohn. Dosagens de 1,5 a 4,0 g/dia são normalmente utilizadas para manter a remissão em pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn. A mesalazina de liberação prolongada demonstra ser eficaz em pacientes com intolerância à sulfassalazina.[1- 4.]
Em cintilografias estudadas anteriormente sobre preparações de Pentasa®, foi observada a chegada dos micrograânulos no cólon no período de 4-6h. Os micrograânulos se distribuem significativamente no intestino grosso. Tal dispersão dos micrograânulos no cólon apoia o uso do produto no tratamento de retocolite ulcerativa, onde é necessário concentrações no local da inflamação para que se obtenha o benefício clínico máximo.[5]
Devido à baixa incidência de efeitos colaterais durante o tratamento com a mesalazina, esta droga pode ser considerada como tratamento inicial em todos os pacientes com retocolite ulcerativa.[6]
Os resultados do presente estudo demonstram que tratamentos a longo prazo ou contínuo com 5-ASA de uso oral, podem oferecer um efeito protetor contra a evolução da inflamação nos segmentos proximais do cólon em pacientes com retocolite ulcerativa.[7]
Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão na retocolite ulcerativa, uma vez que 50% da dose é distribuída no intestino delgado e 50% no cólon.[8]
Pentasa® 2 g administrado uma vez ao dia é uma terapia de manutenção em pacientes que estão sofrendo de retocolite ulcerativa leve a moderada. Pentasa® administrado uma vez ao dia (2 g) garante

melhor taxa de remissão, adesão ao tratamento pelo paciente e melhor aceitabilidade do que a administração de duas vezes ao dia.[9]

Referências bibliográficas:
[1] Sandborn, W.J.; Hanauer, S.B. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 2003.
[2] Singleton,J. Second trial of Mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology. Vol. 107 n.2, 1994.
[3] Gendre,J.P.; et al. Oral mesalamine (Pentasa) as Maintenance Treatment in Crohn's Disease: A Multicenter Placebo-Controlled Study. Gastroenterology. Vol. 104 n.2, 1993.
[4] Hanauer,S.B.; et al. Long-Term management of Crohn´s Disease with Mesalamine Capsules (Pentasa). The American Journal of Gastroenterology. Vol.88 n.9, 1993.
[5] Wilding, I.R.; Kenyon, C.J.; Hooper, G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. Aliment Pharmacol Ther, 2000.
[6] Di Paolo, M.C.; et al. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. Digestive Liver Dis, 2001.
[7] Pica, R.; et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis, 2004.
[8] Miner, P.; et al. Safety and Efficacy of Controlled-Release Masalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. Digestive Diseases and Sciences. Vol. 40 No. 2, 1995.
[9] Dignass, A.U.; et al. Mesalamine Once Daily is More Effective than Daily in Patients with Quiescent Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Vol. 7, No. 7, 2009.

Pentasa® Sachê:
Para este estudo, a principal análise de desempenho para a determinação da não inferioridade foi realizada utilizando o índice de atividade da doença de retocolite ulcerativa (UC-DAI) baseada em quatro itens com a pontuação entre 0 – 12 e também com base na avaliação do paciente. Esta análise foi realizada para as populações alvo de tratamento. O objetivo primário foi de verificar a não-inferioridade dos grânulos de Pentasa® Sachê administrados duas vezes ao dia (Gr-b.i.d.) e quatro vezes ao dia (Gr-q.i.d) aos comprimidos de Pentasa® administrados quatro vezes ao dia (Ta-q.i.d). O objetivo secundário foi de comparar a eficácia nos subgrupos de pacientes, proporção de pacientes em remissão, segurança, adequação ao tratamento, aceitação e preferência dos regimes de tratamento. Os resultados indicaram que os grânulos foram tão efetivos quanto os comprimidos e que a dose diária em duas vezes é tão efetiva quanto doses mais frequentes e mais conveniente e preferida pelos pacientes.[1]

	Pentasa® Sachê (Gr-b.i.d)	Pentasa® Sachê (Gr-q.i.d)	Pentasa® comprimidos (TA-q.i.d)
Pacientes em remissão (resolução completa de todos os sintomas)	17%	26%	19%
Pacientes que tiveram melhora (redução do PGA + pelo menos mais outro componente de pontuação)	45%	40%	35%
Pacientes em manutenção (nenhuma alteração no PGA + nenhum aumento em nenhuma outra pontuação)	12%	17%	31%
Pacientes que não tiveram ou tiveram leve inconveniência com a administração	88%	80%	83%
Pacientes que descreveram que o regime de doses era ótimo	78%	26%	34%
Adequação ao tratamento	96%	96%	97%

PGA: avaliação médica global.

Tabela adaptada do estudo Farup, P G, referência 1.

Este estudo demonstrou que doses diárias de mesalazina 4 g administradas duas ou quatro vezes ao dia em grânulos de 1 g é pelo menos tão eficaz e seguro em comparação aos comprimidos de liberação prolongada administrados quatro vezes ao dia.[1]

A mesalazina de liberação prolongada na dosagem de 2,0 a 4,0 g/dia é geralmente eficaz em pacientes com retocolite ulcerativa ativa leve a moderada. Dosagens de 1,5 a 4,0 g/dia são normalmente utilizadas para manter a remissão em pacientes com retocolite ulcerativa. A mesalazina de liberação prolongada demonstra ser eficaz em pacientes com intolerância à sulfassalazina. [2, 3]

Em cintilografias estudadas anteriormente sobre preparações de Pentasa®, foi observada a chegada dos microgrânulos no cólon no período de 4-6h. Os microgrânulos se distribuem significativamente no intestino grosso. Tal dispersão dos microgrânulos no cólon apoia o uso do produto no tratamento de retocolite ulcerativa, onde é necessário concentrações no local da inflamação para que se obtenha o benefício clínico máximo.[4]

Devido à baixa incidência de efeitos colaterais durante o tratamento com a mesalazina, esta droga deve ser considerada como tratamento inicial em todos os pacientes com retocolite ulcerativa.[5]

Os resultados do presente estudo demonstram que tratamentos a longo prazo ou contínuo com 5-ASA de uso oral, podem oferecer um efeito protetor contra a evolução da inflamação nos segmentos proximais do cólon em pacientes com retocolite ulcerativa.[6]

Os dados encontrados neste estudo confirmam a hipótese de que mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia é eficaz e segura para o tratamento de longa duração da manutenção da remissão na retocolite ulcerativa, uma vez que 50% da dose é distribuída no intestino delgado e 50% no cólon.[7]

Pentasa® 2 g administrado uma vez ao dia é uma terapia de manutenção em pacientes que estão sofrendo de retocolite ulcerativa leve a moderada. Pentasa® administrado uma vez ao dia (2 g) garante melhor taxa de remissão, adesão ao tratamento pelo paciente e melhor aceitabilidade do que a administração duas vezes ao dia (2 x 1 g).[8]

Em 2008, realizou-se um estudo de fase 3 (MOTUS) com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de mesalazina de liberação prolongada administrada em única dose (OC = once day) versus dividida em duas doses diárias (BD) (Pentasa, Ferring, Saint-Prex, Suíça) para retocolite ulcerativa (RCU) ativa leve a moderada em um estudo de não-inferioridade. Os pacientes elegíveis (n = 206) foram randomizados para 8 semanas de mesalazina (4 g / dia), ou OD com dois sachês de 2 g de mesalazina grânulos pela manhã (n = 102) ou BD com um sachê de 2 g de manhã e um à noite (n = 104). Os pacientes também receberam 4 semanas de mesalazina enema 1 g / dia. A atividade da doença foi avaliada por randomização, nas semanas 4, 8 e 12 utilizando o index de Atividade da Doença UC (UC-DAI). A remissão clínica e endoscópica (desfecho primário) foi avaliada após 8 semanas. Os pacientes registraram frequência de fezes e sangramento retal em um diário. O desfecho primário, não inferioridade na remissão clínica e endoscópica com mesalazina OD versus BD em 8 semanas foi atingido (população de intenção de tratamento: 52,1% vs. 41,8%, respectivamente, com intervalo de confiança de 95% 3,4, 24,1; p = 0,14). A melhora do escore UC-DAI (92% vs. 79%, p = 0,01) e a cicatrização da mucosa (87,5% vs 71,1%, p = 0,007) foram significativamente melhores, tempo de remissão significativamente menor (26 versus 28 dias; p= 0,04) com segurança semelhante entre a dose OD versus BD. Os autores concluíram que, quando combinados com mesalazina enema (como tratamento inicial), mesalazina de liberação prolongada 4 g uma vez por dia foi tão eficaz e bem tolerada como 2 g duas vezes ao dia para induzir remissão em pacientes com retocolite ulcerativa ativa leve a moderada.[9]

Referências Bibliográficas:

[1] Farup, P.G.; et al. Mesalazine 4 g Daily Given as Prolonged-Release Granules Twice Daily and Four Time Daily Is at Least as Effective as Prolonged-Release Tablets Four Times Daily in Patients with Ulcerative Colities. Inflammatory Bowel Diseases, 2001.

[2] Sandborn, W.J.; Hanauer, S.B. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 2003.

[3] Hanauer,S.B. et al. Long-Term management of Crohn´s Disease with Mesalamine Capsules (Pentasa). The American Journal of Gastroenterology. Vol.88 n.9, 1993.
[4] Wilding, I.R.; Kenyon, C.J.; Hooper, G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. Aliment Pharmacol Ther, 2000.
[5] Di Paolo, M.C.; et al. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. Digestive Liver Dis, 2001.
[6] Pica, R.; et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis, 2004.
[7] Miner P.; et al. Safety and Efficacy of Controlled-Release Mesalamine for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. Digestive Diseases and Sciences. Vol. 40 No. 2, 1995.
[8] Dignass A.U.; et al. Mesalamine Once Daily is More Effective than Daily in Patients with Quiescent Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Vol. 7, No. 7, 2009.
[9] Flourié B.; et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-reelease mesalazine for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 767–775.

Pentasa® Enema:

Apresenta altas taxas de remissão clínica após 4 semanas de tratamento da retocolite ulcerativa distal ativa, em termos de efetiva melhora endoscópica e histopatológica.[2]

Casos refratários necessitaram de mais de 34 semanas de tratamento e houve remissão em 80% dos pacientes.[1,3] A adição de tratamento oral tem sido efetiva na remissão destes casos.[3]

De forma geral, os resultados deste estudo mostraram que a estratégia combinada de tratamento foi mais eficaz e segura. A adição de Pentasa® Enema 1 g (mesalazina) para as quatro primeiras semanas de tratamento com um regime de tratamento oral de 8 semanas com mesalazina 4 g/dia (Pentasa®) resultou em taxas de melhora de 89% em quatro semanas e de 86% em oito semanas. O sangramento retal foi interrompido em quantidade significativamente maior de pacientes no grupo de Pentasa® Enema.[4]

Referências Bibliográficas:

[1] Löfberg, R., Abstracts, The IVth Ferring IBD Symposium, 2-3 Dec. 1999, London
[2] Lémann, I., Galian, A., Rutgeerts, P., et al. Comparasion of budesonide and 5-aminosalicylic enemas in active distal ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 9(5): 576-562, 1995.
[3] Van Gossum, A., Present, D., and Belgium IBD Group. Mesalazine Therapy in Ulcerative Colitis, 5(4):3-4, Oct. 2000.
[4] Marteau P.; et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazina) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut: 960-965, 2005.

Pentasa® supositório:

A partir dos estudos clínicos, existe uma grande evidência de que a mesalazina administrada pela via retal é o tratamento de primeira linha para pacientes com retocolite ulcerativa distal ativa leve a moderada. A mesalazina retal é claramente superior ao placebo e aos corticoides retais na retocolite ulcerativa ativa, conforme demonstrado por meta-análise de estudos clínicos randomizados.[1]

A mesalazina retal também é eficaz para a manutenção da remissão da retocolite ulcerativa distal.[1]

Este estudo mostra que o tratamento com o supositório de mesalazina de 1 g, uma vez ao dia induz a melhora clínica e sigmoidoscópica e a remissão quando comparado ao supositório de mesalazina de 500 mg duas vezes ao dia. O supositório de mesalazina teve boa aceitabilidade, sendo que a administração de uma única dose resultou em melhor aceitabilidade e menores interferências nas atividades diárias dos pacientes.[2]

Referências bibliográficas:

[1] Marshall J.K.; et al. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. The American Journal of Gastroenterology, 95 (7), 2000.

[2] Gionchetti P.; et al. Comparison of mesalazina suppositories in proctitis and istal proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther, 11: 1053-1057, 1997.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-inflamatórios intestinais (A07 EC02)

Pentasa® tem como princípio ativo a mesalazina, que é quimicamente denominado como ácido 5-amino salicílico ou 5-ASA.
Está estabelecido que a mesalazina é o componente ativo da sulfassalazina, a qual é utilizada para o tratamento da retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

Baseado nos resultados clínicos, o valor terapêutico da mesalazina após a administração oral ou retal parece ocorrer devido ao efeito local no tecido intestinal inflamado, e não ao efeito sistêmico. Há informações que sugerem que a gravidade da inflamação colônica em pacientes, com retocolite ulcerativa, tratados com mesalazina é inversamente correlacionada com as concentrações de mesalazina na mucosa.
Aumento da migração leucocitária, produção anormal de citocina, aumento da produção de metabólitos do ácido aracdônico, particularmente leucotrieno B4, e aumento da formação de radicais livres no tecido intestinal inflamado estão presentes em pacientes com doença inflamatória intestinal. O mecanismo de ação da mesalazina não é totalmente compreendido, embora foram supostos mecanismos como a ativação da forma-γ dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR-γ) e inibição do fator nuclear kappa B (NF-κ B) na mucosa intestinal. A mesalazina tem *in vitro e in vivo*, um efeito farmacológico que inibe a quimiotaxia leucocitária, diminui a produção de citocina e leucotrieno e elimina os radicais livres. Atualmente, não se sabe qual destes mecanismos, ou se algum deles possui um papel predominante na eficácia clínica da mesalazina.

Aplicável apenas para formulações orais:
O risco de câncer colorretal (CRC) é ligeiramente aumentado na retocolite ulcerativa.
Os efeitos observados da mesalazina nos modelos experimentais e nas biópsias de pacientes suportam o papel da mesalazina na prevenção do CRC associado à colite, com *down regulation* de ambas vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento do CRC associado à colite, inflamação dependente e inflamação não-dependente.
No entanto, os dados de meta-análise, incluindo as populações de referência e não-referência, fornecem informações clínicas inconsistentes sobre o benefício da mesalazina no risco de carcinogênese associado à retocolite ulcerativa.

Propriedades farmacocinéticas

Disposição e disponibilidade local:
A atividade terapêutica da mesalazina depende basicamente do contato local da droga com a área inflamada da mucosa intestinal.
Pentasa® comprimido de liberação prolongada e Pentasa® Sachê grânulos de liberação prolongada consistem em microgrânulos cobertos com etilcelulose. O comprimido desintegra após a administração dos microgrânulos revestidos e entra no duodeno dentro de uma hora após a administração, independentemente da coadministração de alimentos. A mesalazina é continuamente liberada dos microgrânulos revestidos por todo o trato gastrintestinal em qualquer condição de pH enteral.
Pentasa® supositório e Pentasa® Enema foram desenvolvidos para prover a parte distal do trato intestinal com altas concentrações de mesalazina e baixa absorção sistêmica. O supositório cobre o reto, enquanto o enema demonstrou cobrir o cólon descendente.

Absorção:

Baseado em dados de recuperação de urina de voluntários saudáveis, a biodisponibilidade de Pentasa® após a administração oral pode ser estimada em aproximadamente 30%. O Cmáx é visto entre 1 e 6 horas pós-dose.
Um regime de dose-única diária (1 x 4g/dia) ou dose duas vezes ao dia (2 x 2g/dia) resulta em uma exposição sistêmica comparável (AUC) durante 24 horas e indica uma liberação contínua de mesalazina durante o período de tratamento. O estado estacionário é alcançado após 5 dias de tratamento com administração oral.

	Dose única		**Estado estacionário**	
	Cmáx (ng/mL)	**AUC 0-24 (h.ng/mL)**	**Cmáx (ng/mL)**	**AUC 0-24 (h.ng/mL)**
Mesalazina				
2g BID	5103.51	36,456	6803.70	57,519
4g OD	8561.36	35,657	9742.51	50,742

BID = duas vezes ao dia; OD = dose única.
Peso molecular de mesalazina: 153.13 g/moL; Ac-mesalazina: 195.17 g/moL.

O trânsito e a liberação da mesalazina após a administração oral são independentes da administração em conjunto com alimentos, no entanto, a absorção sistêmica pode ser aumentada.
A absorção após a administração retal é baixa e depende da dose, da formulação e da extensão da dispersão da droga. Baseado em resultados de recuperação de urina de voluntários saudáveis em condições de *steady-state* aos quais é dada uma dose diária de 2g (1g x 2), aproximadamente 10% da dose é absorvida após a administração de supositórios enquanto em torno de 15 a 20% é absorvido após a administração de enemas.

Distribuição:
A mesalazina e o seu metabólito principal não atravessam a barreira hematoencefálica. A mesalazina e a acetil-mesalazina atravessam a placenta e aparecem no leite materno.
A ligação à proteína da mesalazina é de aproximadamente 50% e de acetil-mesalazina é de cerca de 80%.

Metabolismo:
A mesalazina sofre metabolismo à N-acetil-mesalazina (acetil-mesalazina) tanto pré-sistêmicamente na mucosa intestinal, quanto sistemicamente no fígado, principalmente pelo NAT-1. Parte da acetilação também ocorre pela ação de bactérias do cólon. A acetilação parece ser independente do fenótipo acetilador do paciente.
A proporção metabólica de acetil-mesalazina para mesalazina no plasma após a administração oral varia de 3,5 a 1,3 após doses diárias de 500 mg x 3 e 2 g x 3, respectivamente, implicando uma acetilação dose-dependente que pode estar sujeita a saturação.

Excreção:
Devido à liberação continua de mesalazina a partir de Pentasa® por todo o trato gastrointestinal, a meia-vida de eliminação não pode ser determinada após administração oral. No entanto, uma vez que a formulação não está mais presente na eliminação do trato GI, a mesma seguirá a meia-vida plasmática de mesalazina não revestida, administrada por via oral ou intravenosa, que é de aproximadamente 40 minutos e para acetil-mesalazina aproximadamente 70 minutos.

Características nos pacientes:
A distribuição da mesalazina na mucosa intestinal após a administração oral é levemente afetada apenas por alterações patofisiológicas, tais como diarreia e aumento da acidez intestinal observados durante a doença inflamatória intestinal ativa. Uma excreção urinária de 20% a 25% de dose diária foi observada em pacientes com trânsito intestinal acelerado. Também foi visto um aumento correspondente na excreção fecal.

A absorção sistêmica observada após a administração de Pentasa® Enema demonstrou diminuição significativa em pacientes com retocolite ulcerativa ativa quando comparada aos pacientes em remissão.
Em pacientes com função renal e hepática prejudicada, a diminuição resultante na taxa de eliminação e o aumento na concentração sistêmica de mesalazina, pode aumentar o risco de reações adversas nefrotóxicas.

O tempo para que ocorra o efeito é individual, uma vez que o movimento peristáltico intestinal varia de indivíduo para indivíduo. Além disso, o tempo para que ocorra o efeito será dependente da localização da doença. Quanto mais proximal a localização da doença, mais rápido o efeito e vice-versa. Portanto, o efeito pode ser esperado no período entre 2 e 5 horas.

Segurança pré-clínica:
Em todas as espécies testadas foram demonstrados efeitos tóxicos renais. Em ratos e macacos a dosagem e a concentração plasmática nos níveis de não observação de efeitos adversos (NOAELs) excedeu os níveis em humanos em um fator de 2-7.2.
Nos animais observados não houve toxicidade significativa associada ao trato gastrointestinal, fígado ou sistema hematopoético.
Em testes *in vitro* e estudos *in vivo* não houve evidências de efeitos mutagênicos ou clastogênicos. Estudos do potencial tumorigênico em ratos não mostraram evidencias de nenhuma substância relacionada ao aumento da incidência de tumores.
Estudos realizados em animais com a mesalazina oral não indicou, direta ou indiretamente, efeitos nocivos relacionados a fertilidade, gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pentasa® está contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à mesalazina ou aos salicilatos ou a qualquer componente das formulações e em casos de doenças renais ou hepáticas severas.

Pentasa® comprimido é contraindicado para menores de dois anos de idade.

Pentasa® Sachê é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

Este medicamento está classificado na categoria B conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A maioria dos pacientes que são intolerantes ou hipersensíveis à sulfassalazina pode utilizar Pentasa® sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o Pentasa® (risco de alergia a salicilato). Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com mesalazina.
Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e/ou o primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, como erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, a terapia deve ser descontinuada imediatamente.
O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática e renal prejudicada. Antes e durante o tratamento, pacientes com a função hepática prejudicada devem realizar exames para verificar os parâmetros de lesão hepática, como avaliações de ALT ou AST.
Não é recomendado o uso do produto em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes devem monitorar a função renal através de exames periódicos (por exemplo, avaliações de creatinina sérica),

especialmente durante a fase inicial do tratamento. A capacidade urinária deve ser monitorada antes e durante o tratamento. Em pacientes que desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Deve-se aumentar a frequência do monitoramento da função renal, caso o produto seja utilizado concomitantemente com outros agentes nefrotóxicos.
O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlcera gástrica e duodenal.
Pacientes com doenças pulmonares, em particular asma, devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.
Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) têm sido raramente relatadas e discrasias sanguíneas sérias tem sido reportadas muito raramente. É recomendado realizar a contagem de células sanguíneas tanto no início quanto durante o tratamento a critério do médico. Pacientes que utilizam mesalazina concomitantemente com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina podem ter maior risco de discrasias sanguíneas. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas.
Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam risco de desenvolver nefrolitíase. Casos de nefrolitíase foram relatados durante o tratamento com mesalazina. A ingestão adequada de líquidos deve ser garantida durante o tratamento.
Como sugestão, os exames para acompanhamento são recomendados 14 dias após o início do tratamento, então outros dois ou três testes em intervalos de 4 semanas. Se os resultados estiverem normais, exames de acompanhamento devem ser realizados a cada 3 meses. Se algum sintoma adicional for notado, os exames devem ser realizados imediatamente.

Gravidez e lactação
Pentasa® deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e lactação, portanto deve-se avaliar o risco/benefício da utilização do produto. A própria doença inflamatória intestinal pode aumentar o risco de ocorrer parto prematuro.
A mesalazina é conhecida por atravessar a barreira placentária, e sua concentração plasmática no cordão umbilical é menor que a concentração no plasma materno. O metabólito acetil-mesalazina é encontrado na mesma concentração no cordão umbilical e no plasma materno. Estudos em animais com mesalazina oral não demonstraram riscos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não há estudos adequados e bem controlados do uso de Pentasa® em mulheres grávidas. Dados limitados de estudos em humanos com mesalazina mostraram que não há aumento no risco de teratogênese. Alguns dados indicam um aumento do risco de nascimento prematuro, natimorto, e nascimento com baixo peso, porém estes efeitos também estão associados com a própria doença inflamatória intestinal ativa.

Desordens sanguíneas (pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia) foram relatadas em recém-nascidos de mães que foram tratadas com Pentasa®.
Em apenas um caso foi relatada falência renal em um neonato após o uso de altas doses de mesalazina (2-4g oral) por longo período durante a gravidez.
A mesalazina é excretada no leite materno. A concentração de mesalazina no leite materno é mais baixa do que no sangue materno, enquanto o metabólito acetil-mesalazina aparece em concentrações similares ou aumentadas. Existe uma experiência limitada no uso da mesalazina na mulher lactante. Não foram realizados estudos controlados com Pentasa® em mulheres lactantes. Reações de hipersensibilidade, como diarreia na criança, não podem ser excluídas. Caso tais reações ocorram, a amamentação deve ser descontinuada.

Este medicamento está classificado na categoria B conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O tratamento com Pentasa® não parece ter efeito na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Fertilidade
Estudos em animais não demonstraram efeito da mesalazina na fertilidade feminina e masculina.

Uso em idosos e crianças
As precauções com pacientes idosos basicamente são as mesmas necessárias a qualquer outro paciente. Deve-se dedicar maior atenção com relação às funções hepática e renal. Devem-se fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatinina.
Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, este medicamento não é recomendado para pacientes menores de 18 anos.
Pentasa® comprimidos: as crianças devem ser tratadas sob supervisão e orientação contínua de um médico especialista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Demonstrou-se, por diversos estudos, que a terapia combinada de Pentasa® com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina mostra maior frequência de mielossupressão, portanto parece que existe uma interação. No entanto, o mecanismo que leva a interação não está completamente estabelecido.
Recomenda-se o monitoramento regular, através de exames de sangue, para verificar a quantidade de glóbulos brancos sanguíneos e o regime de uso das tiopurinas deve ser ajustado de forma adequada.
Há uma fraca evidência de que a mesalazina possa reduzir o efeito anticoagulante da varfarina.

Interação com alimento e álcool
Pentasa® comprimido e Pentasa® Sachê: o trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da coadministração de alimento, enquanto que a absorção sistêmica será reduzida.

Pentasa® Enema e Pentasa® supositório: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação de Pentasa® Enema e Pentasa® supositório com alimentos.

Alta concentração de etanol (40%) pode influenciar a liberação da droga de preparações de liberação modificada de mesalazina in vitro. Entretanto, não é esperada interação quando a mesalazina é consumida ocasionalmente com bebidas alcoólicas.

Alterações de exames laboratoriais
Não há estudos bem controlados que constatem alterações em exames laboratoriais. Porém, alterações nas funções hepática e renal e nos componentes sanguíneos são relatadas como reações adversas raras. Possivelmente ocorram alterações em consequência destas reações adversas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pentasa® Sachê, Pentasa® Enema e Pentasa® supositórios devem ser mantidos a temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30ºC), em sua embalagem original, ao abrigo da luz e da umidade. Conservados como descrito, Pentasa® Sachê e Pentasa® Enema possuem validade de 24 meses (2 anos) a partir da data de fabricação e Pentasa® supositórios possui 36 meses (3 anos) de validade.
Pentasa® comprimido 500mg, deve ser mantido a temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30ºC), em sua embalagem original e, conservado como descrito acima, possui a validade de 36 meses (3 anos) a partir da data de fabricação.

Verifique o prazo de validade impresso na embalagem.

Pentasa® Enema: Apenas remover o envoltório para uso.

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

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

Características físicas e organolépticas
Pentasa® comprimido de 500mg possui coloração branco acinzentado a marrom claro, é redondo e possui manchas. Em um lado está gravado “500mg” e no outro lado “Pentasa”.

Pentasa® Sachê possui grânulos cilíndricos de coloração cinza claro a marrom claro.

Pentasa® Enema é uma suspensão de coloração incolor a levemente amarelada.

Pentasa® supositório possui coloração branca a marrom claro, oblongo e possui manchas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pentasa® comprimido:
PENTASA® COMPRIMIDO NÃO DEVE SER MASTIGADO.
Após a abertura do blister, a administração do comprimido deve ser imediata (via oral).
Para facilitar a administração, os comprimidos podem ser dissolvidos em cerca de 50mL de água, imediatamente, antes da administração.
A coloração do comprimido não é uniforme, podendo variar de branco acinzentado a marrom claro sem afetar a eficácia do produto.

Posologia:
- Retocolite ulcerativa - Adultos
Tratamento agudo: A dosagem deve ser individualizada. Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia.
Tratamento de manutenção: Dose recomendada de 2g uma vez ao dia ou em doses divididas.
- Retocolite ulcerativa - Crianças com mais de dois anos de idade:
Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas.
- Doença de Crohn - Adultos:
Tratamento agudo e de manutenção: dosagem individual de até 4g ao dia, em doses divididas.
- Doença de Crohn - Crianças com mais de dois anos de idade:
Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas.

O limite máximo diário de administração é de 4g/dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pentasa® Sachê:
OS GRÂNULOS DE PENTASA® SACHÊ NÃO DEVEM SER MASTIGADOS.
Após a abertura do sachê a administração deve ser imediata (via oral).
O conteúdo do sachê deve ser esvaziado diretamente na língua e engolido com água (Figura 1). Não suspender Pentasa® Sachê em água ou outros líquidos (Figura 2). É importante assegurar que nenhum grânulo permaneceu na sua boca. É importante tomar as doses regularmente para que o efeito desejado seja obtido.

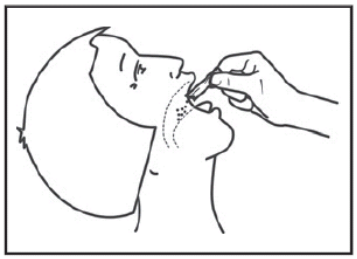


Fig. 1

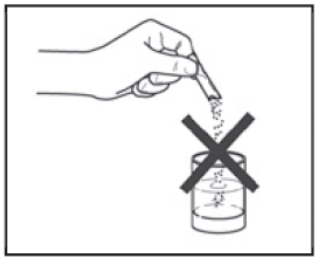


Fig. 2

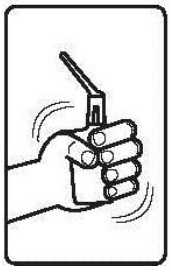
Posologia:
- Retocolite ulcerativa – Adultos (em pacientes acima de 18 anos de idade):
Tratamento agudo: dose individual de até 4g por dia, a ser tomada uma vez ao dia (4 sachês de 1g ou 2 sachês de 2g) ao mesmo tempo pela manhã; ou em doses divididas duas vezes ao dia (2 sachês de 1g ou 1 sachês de2 g) tomados pela manhã e à noite.
Tratamento de manutenção: dose recomendada de 2g uma vez ao dia (2 sachês de 1g ou 1 sachê de 2g).

O limite máximo diário de administração é de 4g/dia.

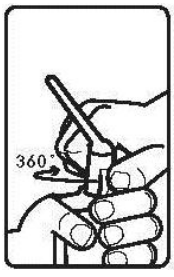
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pentasa® Enema:
Pentasa® Enema é protegido por um invólucro aluminizado o qual não deve ser removido até imediatamente antes do uso.
É recomendado evacuar antes da administração do enema.
1. Imediatamente antes do uso, remova o invólucro de alumínio e agite bem.
2. Para a correta abertura do frasco, gire o aplicador no sentido horário até completar uma volta completa.
3. Proteja a mão colocando-a dentro do saco plástico.
4. Segure o frasco conforme demonstrado na figura.
5. Assuma a posição adequada para aplicar o enema: deite-se sobre o lado esquerdo, com a perna esquerda esticada e a perna direita dobrada para equilibrar-se. Cuidadosamente introduza o aplicador no reto e pressione o frasco lentamente, expulsando o líquido. O conteúdo do frasco deve ser administrado dentro de no máximo 30 a 40 segundos. Uma vez que o frasco esteja vazio, retire o aplicador com o frasco ainda pressionado.
6. O conteúdo do enema deve ser mantido no intestino. Mantenha-se relaxado na mesma posição da administração por 5 a 10 minutos ou até a sensação de defecar, caso ocorra, passar.
7. Cubra o frasco com o saco plástico antes de descartá-lo.
Nota: é recomendado que você proteja sua roupa de cama e a roupa íntima contra vazamentos uma vez que Pentasa® Enema pode descolorir tecidos. Caso, por acidente, vaze o líquido sobre um tecido, coloque-o imediatamente de molho.

1.



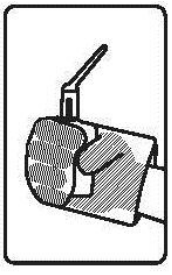
2.



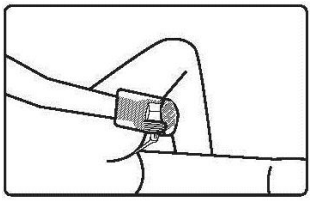
3.

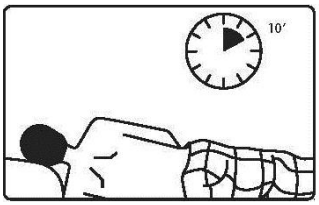


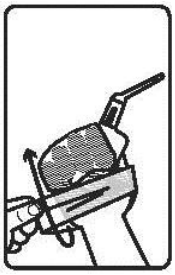
4.



5. 6. 7.







Posologia:
Para adultos: Um enema ao deitar.

O limite máximo diário de administração é de 4g/dia.

Pentasa® supositório:
Após a abertura do blister, a administração do supositório deve ser imediata (via retal).
É recomendado evacuar antes da administração do supositório.
1. Retire um supositório do blister.
2. Por razões de higiene, é recomendável o uso da proteção de borracha para os dedos (dedeira). O supositório deve ser introduzido até que se sinta resistência e até que a mesma desapareça novamente.
3. Para facilitar a administração, o supositório pode ser umedecido com água ou gel lubrificante à base de água.
4. Caso o supositório seja eliminado nos primeiros dez minutos após a sua introdução, outro supositório deverá ser introduzido.
5. Descarte o invólucro e o protetor de dedo (dedeira).

Posologia
Proctite ulcerativa - Adultos:
Um supositório, uma a duas vezes ao dia, por 4 semanas.

O limite máximo diário de administração é de 4g/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É importante notar que muitas das desordens podem ser atribuídas à própria doença inflamatória intestinal.
As reações adversas mais frequentemente observadas em estudos clínicos são diarreia, náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, vômito e erupção cutânea.
Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente, e reações adversas cutâneas graves, incluindo SSJ e NET, foram relatadas em associação com o tratamento com mesalazina (ver seção 5. Advertências e Precauções).
Após a administração retal, reações locais tais como prurido, desconforto retal e urgência podem ocorrer.

As seguintes reações adversas, apresentadas por sistemas corporais, foram relatadas com frequência desconhecida (isto é, menos de 1% dos pacientes) em testes clínicos realizados para retocolite ulcerativa e doença de Crohn. Em muitos casos a relação de causalidade com Pentasa® não foi estabelecida:
Sistema nervoso: depressão, insônia, parestesia, sonolência.
Cardiovascular: palpitações e vasodilatação.
Gastrointestinais: agravamento da retocolite ulcerativa, anorexia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do LDH (lactato desidrogenase), candidíase (infecção fúngica), constipação, disfagia, distensão abdominal, fezes anormais (alterações na cor e textura), incontinência fecal, melena (diarreia

sanguinolenta), sangramento gastrointestinal, sangramento retal, sede, úlcera de esôfago, úlcera duodenal, ulceração bucal.
Dermatológicas: acne, alterações nas unhas, edema, equimose, secura da pele, sudorese.
Outras reações: albuminúria; amenorreia; astenia; aumento da lipase; cãibras nas pernas; conjuntivite; dor no peito; hematúria; hipomenorreia; incontinência urinária; mal-estar; menorragia; metrorragia; síndrome de Kawasaki; trombocitemia.

Frequência das reações adversas com base nos testes clínicos realizados pela Ferring e relatos de eventos pós-comercialização:

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10):
Sistema nervoso: cefaleia.
Gastrointestinais: diarreia; dores abdominais, náusea, vômitos, flatulência, piora da retocolite ulcerativa, proctalgia (no caso das administrações retais).
Dermatológicas: erupção cutânea (incluindo urticária, erupção eritematoso).
Sistema imune: pirexia (febre).
Musculoesqueléticas e ossos: artralgia e astenia.
Desordens gerais e no local da administração: (apenas para administração retal) desconforto anal e irritação no local de aplicação, prurido, tenesmo.

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000):
Sistema nervoso: tontura.
Cardiovascular: miocardite* e pericardite*.
Gastrointestinais: aumento da amilase e pancreatite* aguda.
Dermatológicas: fotossensibilidade**.

Reação muito rara (≤ 1/10.000):
Sangue e sistema linfático: alteração da contagem sanguínea (anemia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia (incluindo granulocitopenia), pancitopenia, trombocitopenia e eosinofilia (como parte de uma reação alérgica)).
Sistema imune: reação de hipersensibilidade incluindo exantema alérgico, reação anafilática, síndrome de DRESS (“Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms”).
Sistema nervoso: neuropatia periférica.
Sistema respiratório: alveolite alérgica, reações pulmonares alérgicas e fibróticas (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo), eosinofilia pulmonar, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonia) e pneumonite.
Gastrointestinais: pancolite.
Hepato-biliar: aumento das enzimas hepáticas (transaminases) e parâmetros de colestase (ex: fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase e bilirrubina), hepatotoxicidade (incluindo hepatite*, hepatite colestásica, cirrose, insuficiência hepática).
Dermatológicas: alopecia reversível, dermatite alérgica, eritema multiforme e edema de Quincke.
Musculoesqueléticas e ossos: mialgia, artralgia, reações similares ao lúpus eritematoso.
Urinárias e renais: comprometimento da função renal (incluindo nefrite intersticial* aguda e crônica, síndrome nefrótica, insuficiência renal) e descoloração da urina.
Sistema reprodutor: oligospermia (reversível).
Sistema cardíaco: derrame pericárdico.
Dados gerais e no local da administração: febre.

Reações com frequência desconhecida:
Gastrointestinais: icterícia, icterícia colestática e possível dano hepatocelular, que inclui necrose do fígado. Houve um relato de síndrome de Kawasaki que levou a alterações da função hepática.
Dermatológicas: angioedema, subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
Urinárias e renais: nefrolitíase***.
Desordens gerais e no local da administração: dor no peito.

* O mecanismo de mio e pericardite, pancreatite, nefrite e hepatite induzido pela mesalazina é desconhecido, porém pode ser de origem alérgica.
**Fotossensibilidade: Reações mais graves são relatadas em pacientes com condições pré-existentes como dermatite atópica ou eczema tópico.
*** Para mais informações, ver seção 5. Advertências e Precauções.

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

10. SUPERDOSE

Experiência aguda em animais:
Doses únicas orais de mesalazina até 5g/kg em porcos ou dose única intravenosa de mesalazina a 920mg/kg em ratos não foram letais.

Experiência em humanos:
A experiência clínica de superdosagem com a mesalazina é limitada e não indicam toxicidade renal ou hepática. Mas como Pentasa® é um amino salicilato, sintomas de intoxicação por salicilato, tais como desordem equilíbrio ácido-base, hiperventilação, edema pulmonar, vômito, desidratação e hipoglicemia podem ocorrer. Sintomas de superdosagem com salicilatos são bem descritos na literatura.
Há relatos de pacientes utilizando doses diárias de 8g por um mês sem nenhum efeito adverso.
Não há um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Recomenda-se que o gerenciamento da superdosagem deve ser através do tratamento sintomático em hospital com o monitoramento da função renal.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2876.0002

Farm. Resp.: Silvia Takahashi Viana
CRF/SP 38.932

Pentasa® comprimido de liberação prolongada 500 mg e Pentasa® Sachê:
Fabricado por:
Ferring International Center AS – FICSA
St. Prex, Suíça

Pentasa® Enema:
Fabricado por:
Ferring Leciva
Jesenice u Prahy, República Tcheca

Pentasa® supositório:
Fabricado por:
Ferring International Center AS – FICSA
St. Prex, Suíça

Pentasa® comprimido de liberação prolongada, Pentasa® Sachê, Pentasa® Enema e Pentasa® supositório:
Importado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624
05455-050 – São Paulo – SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

CCDS 2021/01_v17

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**No. Do Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**No. Do Expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
09/12/2013	1034123/13-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Harmonização do texto de bula segundo RDC 47/09 e RDC 60/12.)	-	-	-	-	-INDICAÇÕES -RESULTADOS DE EFICÁCIA -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -CONTRA-INDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS -CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO -POSOLOGIA E MODO DE USAR -REAÇÕES ADVERSAS -SUPERDOSE	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
07/08/2015	0701631/15-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
19/10/2015	0916561/15-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	30/01/2015	0090004/15-4	1317 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	09/03/2015	APRESENTAÇÕES - adição da apresentação “Grânulos de liberação prolongada 1 g com 30 sachês” referente a petição de inclusão de nova apresentação	VP/VPS	-Grânulos de liberação prolongada 1 g - Comprimidos de liberação prolongada 1 g

		60/12					comercial - aproveitamos a notificação eletrônica também para retirar a apresentação “Comprimidos de liberação prolongada 1 g” (apresentação não comercializada)		
03/06/2016	1865109/16-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2015	0090004/15-4	1317 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	09/03/2015	APRESENTAÇÕES - adição da apresentação “Comprimidos de liberação prolongada 1 g com 30 comprimidos” referente a petição de inclusão de nova apresentação comercial	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 1 g
20/02/2017	0281445/17-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
09/11/2017	2188291/17-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP:** -O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? -COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESDE MEDICAMENTO?	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g

							VPS: -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -REAÇÕES ADVERSAS -SUPERDOSE		
27/12/2017	2322168/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP:** -QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? -O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESDE MEDICAMENTO? **VPS:** -REAÇÕES ADVERSAS -SUPERDOSE	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg e 1 g - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
30/01/2018	0074966/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2014	0889868/14-5	10227 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de posologia	02/01/2018	**VP:** - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS:** -CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS -POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	- Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g
04/06/2019	0539083/19-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0393164/19-1	1444 - MEDICAMENTO NOVO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento		I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE/ INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg

		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2015	1065189/15-6	10218 MEDICAMENTO NOVO – Ampliação do prazo de validade	06/05/2019	SAÚDE 5 – ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS		
27/04/2021	1616641/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	- Comprimidos de liberação prolongada 500 mg - Enema 10 mg/mL - Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g - Supositórios 1 g
	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2019	1022703/19-2	11023 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	30/08/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- Supositórios 1 g
			12/04/2022	2325366/22-7	1444 – MEDICAMENTO NOVO – Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	16/05/2022	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	- Grânulos de liberação prolongada 1 g e 2g

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PENTASA

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIOS FERRING LTDA	**CNPJ**	74.232.034/0001-48	**Autorização**	1.02.876-2
Processo	25000.023216/9518	**Categoria Regulatória**	Novo	**Data do registro**	13/12/1996
Nome Comercial	PENTASA	**Registro**	128760002	**Vencimento do registro**	12/2026
Princípio Ativo	MESALAZINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO			**ATC**	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1000 MG SUP RET CT 15 ENV AL X 1 + LUVA PROTECAO **CANCELADA OU CADUCA**	1287600020014	SUPOSITORIO RETAL	23/12/1996	36 meses
Princípio Ativo	MESALAZINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - ENVELOPE DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				

Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING A/S **Endereço:** - DINAMARCA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 50 CANCELADA OU CADUCA	1287600020022	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	13/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING A/S **Endereço:** - DINAMARCA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	1000 MG/SUP RET CT 28 ENV AL X 1 + LUVA PROTECAO CANCELADA OU CADUCA	1287600020030	SUPOSITORIO RETAL	23/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - ENVELOPE DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING A/S **Endereço:** - DINAMARCA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG COM REV CT FR VD AMB X 100 CANCELADA OU CADUCA	1287600020049	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	23/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING A/S **Endereço:** - DINAMARCA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	10 MG/ML SUS RET CT ENVOL 7 FR APLIC PLAS PEBD OPC X 100 ML + VALV ATIVA	1287600020057	Suspensão	04/06/2001	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PENTASA ENEMA
Embalagem	• Primária - Frasco aplicador de plástico opaco (frasco aplicador de plástico PEBD opaco + válvula de acetato de vinila) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () • Secundária - OUTRAS (envelope de alumínio) • Envoltório - envelope de alumínio
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING LÉCIVA AS. **Endereço:** - TCHECA, REPÚBLICA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

6	500 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 50 ATIVA	1287600020065	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNACIONAL CENTER S.A - FICSA **Endereço:** CHEMIN DE LA VERGOGNAUSAZ - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos de idade
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 100 ATIVA	1287600020073	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-

Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNACIONAL CENTER S.A - FICSA **Endereço:** CHEMIN DE LA VERGOGNAUSAZ - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos de idade
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	1000 MG SUP RET CT BL AL AL X 15 + 15 DEDEIRAS ATIVA	1287600020081	SUPOSITORIO RETAL	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e alumínio • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARBIL PHARMA GMBH **Endereço:** REICHENBERGER STR. 43, BIELEFELD - ALEMANHA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA **Endereço:** CHEMIN DE LA VERGOGNAUSAZ 50, 1162 ST-PREX - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	1000 MG SUP RET CT BL AL AL X 28 + 28 DEDEIRAS ATIVA	1287600020091	SUPOSITORIO RETAL	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e alumínio • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARBIL PHARMA GMBH **Endereço:** REICHENBERGER STR. 43, BIELEFELD - ALEMANHA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA **Endereço:** CHEMIN DE LA VERGOGNAUSAZ 50, 1162 ST-PREX - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	1 G GRAN REV OR LIB PROL CT ENV AL PLAS PE X 50 ATIVA	1287600020103	Granulado Revestido de Liberação Prolongada	13/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PENTASA SACHE
Embalagem	• Primária - Envelope de alumínio/plástico (Envelope de alumínio/plástico (poliéster/alumínio/polietileno LD)) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA (FICSA) **Endereço:** Chemin de la Vergognausaz 50 CH-1162 - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	1 G GRAN REV OR LIB PROL CT ENV AL PLAS PE X 100 ATIVA	1287600020111	Granulado Revestido de Liberação Prolongada	13/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PENTASA SACHE
Embalagem	• Primária - Envelope de alumínio/plástico (Envelope de alumínio/plástico (poliéster/alumínio/polietileno LD)) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA (FICSA) **Endereço:** Chemin de la Vergognausaz 50 CH-1162 - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	2 G GRAN REV OR LIB PROL CT ENV AL PLAS PE X 60 ATIVA	1287600020121	Granulado Revestido de Liberação Prolongada	13/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PENTASA SACHE
Embalagem	• Primária - Envelope de alumínio/plástico (Envelope de alumínio/plástico (poliéster/alumínio/polietileno LD)) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA (FICSA) **Endereço:** Chemin de la Vergognausaz 50 CH-1162 - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica

Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	2 G GRAN REV OR LIB PROL CT ENV AL PLAS PE X 15 ATIVA	1287600020138	Granulado Revestido de Liberação Prolongada	13/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PENTASA SACHE
Embalagem	• Primária - Envelope de alumínio/plástico (Envelope de alumínio/plástico (poliéster/alumínio/polietileno LD)) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA (FICSA) **Endereço:** Chemin de la Vergognausaz 50 CH-1162 - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	2 G GRAN REV OR LIB PROL CT ENV AL PLAS PE X 30 ATIVA	1287600020146	Granulado Revestido de Liberação Prolongada	13/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PENTASA SACHE
Embalagem	• Primária - Envelope de alumínio/plástico (Envelope de alumínio/plástico (poliéster/alumínio/polietileno LD)) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA (FICSA) **Endereço:** Chemin de la Vergognausaz 50 CH-1162 - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

15	1000 MG/SUP RET CT BL AL/AL X 15 CANCELADA OU CADUCA	1287600020154	SUPOSITORIO RETAL	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - ENVELOPE DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARBIL PHARMA GMBH **Endereço:** - ALEMANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	1000 MG/SUP RET CT BL AL/AL X 28 CANCELADA OU CADUCA	1287600020162	SUPOSITORIO RETAL	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - ENVELOPE DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARBIL PHARMA GMBH **Endereço:** - ALEMANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	1G COM LIB PROL OR CT BL AL/AL X 60 **CANCELADA OU CADUCA**	1287600020170	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARBIL PHARMA GMBH **Endereço:** - ALEMANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	500 MG COM LIB PROL CT BL AL AL X 30 ATIVA	1287600020189	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNACIONAL CENTER S.A - FICSA **Endereço:** CHEMIN DE LA VERGOGNAUSAZ - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	-

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos de idade
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
19	1G COM LIB PROL OR CT BL AL/AL X 30 **CANCELADA OU CADUCA**	1287600020197	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	13/12/1996	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** PHARBIL PHARMA GMBH **Endereço:** - ALEMANHA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-

Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
20	1 G GRAN REV OR LIB PROL CT ENV AL PLAS PE X 30 CANCELADA OU CADUCA	1287600020200	Granulado Revestido de Liberação Prolongada	13/12/1996	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PENTASA SACHE
Embalagem	• Primária - Envelope de alumínio/plástico (Envelope de alumínio/plástico (poliéster/alumínio/polietileno LD)) • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** FERRING INTERNATIONAL CENTER SA (FICSA) **Endereço:** Chemin de la Vergognausaz 50 CH-1162 - SUÍÇA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

MESACOL®

Takeda Pharma Ltda.

Supositório

250 mg

Mesacol ®
mesalazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Supositório 250 mg. Embalagem com 15 supositórios.

USO ANORRETAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada supositório contém 250 mg de mesalazina.
Excipiente: mistura de glicérides de ácidos graxos saturados.

1. INDICAÇÕES
MESACOL está indicado como anti-inflamatório para reduzir as reações inflamatórias que acometem a mucosa do cólon e do reto, nas fases agudas da retocolite ulcerativa idiopática. É também utilizado para prevenir ou reduzir as recidivas dessa enfermidade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A mesalazina mostrou-se equivalente ou superior à sulfassalazina e superior ao placebo, com um melhor benefício relacionado à dose-resposta, em induzir a remissão da doença intestinal aguda e comparável à sulfassalazina e superior ao placebo na manutenção em longo prazo da remissão. Uma melhor tolerância à mesalazina e a possibilidade do uso de doses mais altas favorecem a sua utilização em pacientes intolerantes à sulfassalazina e em pacientes que não respondem a doses habituais de sulfassalazina. Os efeitos adversos da mesalazina são raros, porém incluem o agravamento idiossincrático dos sintomas da colite e toxicidade renal. A mesalazina é segura para uso durante a gravidez e a lactação. Como terapia de manutenção, a mesalazina pode reduzir o risco de desenvolvimento de câncer colorretal. A mesalazina constitui terapia de primeira linha eficaz e bem tolerada na doença intestinal aguda leve a moderada, bem como para o tratamento de manutenção em longo prazo em pacientes com colite ulcerativa.

Referência: Schroeder, KW. Role of Mesalazine in Acute and Long-Term Treatment of Ulcerative Colitis and Its Complications. Scand J Gastroenterol Suppl. 2002;(236):42-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
MESACOL contém em sua fórmula a mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), substância que compõe a molécula da sulfassalazina e é a responsável por sua ação terapêutica em casos de doenças inflamatórias intestinais. É desconhecido o mecanismo de ação da mesalazina (ácido 5-aminossalicílico), que parece, no entanto, ser tópico e não sistêmico. Nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais crônicas, observa-se aumento da produção, pela mucosa do intestino, de metabólitos do ácido araquidônico, tanto pela via da ciclooxigenase (prostanoides), quanto pela via da lipoxigenase (leucotrienos e ácidos hidroxieicosatetranoicos). É possível que o ácido 5-aminossalicílico diminua a inflamação bloqueando a ciclooxigenase e inibindo a produção de prostaglandina pela mucosa colônica.
A mesalazina administrada por via retal (supositórios ou suspensão retal) é muito pouco absorvida no cólon, e a extensão dessa absorção, dependente em grande parte do tempo de retenção do produto, é considerada uma variável individual, atingindo de 10 a 20% da droga administrada. É excretada principalmente nas fezes durante os subsequentes movimentos intestinais. A mesalazina absorvida é rápida e quase completamente acetilada na mucosa intestinal e no fígado. Admite-se que seu metabólito, o ácido acetil-5-aminossalicílico tenha, ele próprio, alguma atividade. A mesalazina encontra-se 40 a 50% ligada às proteínas plasmáticas e seu metabólito, 80%. O metabólito acetilado é excretado principalmente na urina por secreção tubular, junto com traços da droga inalterada. A meia-vida de eliminação da mesalazina é de cerca de 1 hora e de seu metabólito, 10 horas. Somente quantidades muito pequenas de mesalazina atravessam a placenta ou estão presentes no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao princípio ativo, aos salicilatos ou a qualquer um dos excipientes. Nefropatias graves. Úlcera gástrica e duodenal. Diátese hemorrágica. Não administrar durante as últimas semanas de gravidez e durante a lactação. Insuficiências renal e/ou hepática graves.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exames de urina e sangue (hemograma, testes da função hepática como ALT ou AST e creatinina sérica) devem ser realizados antes e durante o tratamento, a critério médico. Como orientação, testes de acompanhamento são recomendados 14 dias após o início do tratamento e, em seguida, mais duas ou três vezes em intervalos de 4 semanas. Caso os resultados estejam normais, os testes podem ser repetidos a cada 3 meses ou imediatamente, se surgir algum sintoma adicional.

Insuficiência hepática
Têm ocorrido relatos de insuficiência hepática em pacientes com doença pré-existente do fígado nos quais foram administrados produtos contendo mesalazina. Recomenda-se cautela ao administrar MESACOL em pacientes com disfunção hepática.
Foram relatados casos de aumentos dos níveis das enzimas hepáticas em pacientes tratados com mesalazina. Reincidência da sintomatologia objetiva e subjetiva pode ser verificada tanto depois da suspensão da administração da mesalazina quanto durante tratamento de manutenção inadequado.

Insuficiência renal
A mesalazina não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal. Foram assinalados casos de insuficiência renal, incluindo nefropatia com lesões mínimas e nefrite intersticial aguda/ crônica em associação a preparações contendo mesalazina e pró-fármacos de mesalazina. Nos pacientes com disfunção renal conhecida, é preciso avaliar com cautela a relação risco-benefício do tratamento com mesalazina. Recomenda-se uma cuidadosa avaliação da função renal de todos os pacientes antes de iniciar o tratamento, e periodicamente durante o tratamento, especialmente nos pacientes com antecedentes de doenças renais. Em caso de deterioração da função renal durante o tratamento, deverá ser considerada uma possível nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. O tratamento deve ser interrompido se houver evidência de insuficiência renal.

Distúrbios sanguíneos
Foram relatados casos raros de discrasias sanguineas graves com o tratamento com mesalazina. No caso do paciente apresentar hemorragias de etiologia incerta, hematomas, púrpura, anemia, febre ou laringite, deverão ser conduzidas investigações hematológicas. No caso de suspeita de discrasia sanguinea, o tratamento deverá ser interrompido (ver também “Uso em idosos”).

Reações de hipersensibilidade
Alguns pacientes que tenham experimentado reações de hipersensibilidade à sulfassalazina podem apresentar reações semelhantes à mesalazina ou a outros fármacos que sejam convertidos em mesalazina. O eventual aparecimento de reações de hipersensibilidade requer a imediata interrupção do tratamento.
Foram relatadas raras reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas pela mesalazina (miocardite e pericardite); assim, é necessário cautela quando do uso da mesalazina em pacientes portadores de condições que predisponham à miocardite ou pericardite.

Síndrome de intolerância aguda
A mesalazina foi associada a uma síndrome de intolerância aguda de difícil distinção de uma reincidência da doença inflamatória intestinal. Ainda que a exata frequência não tenha sido estabelecida, estes casos foram verificados em 3% dos pacientes em estudos clínicos controlados, conduzidos com mesalazina ou sulfassalazina. Entre os sintomas incluem-se cólicas, dor abdominal aguda e diarreia sanguinolenta, febre ocasional, cefaleia e eritema. No caso de suspeita de síndrome por intolerância aguda, é necessário interromper o tratamento imediatamente.

Cuidados e advertências para populações especiais
Pacientes com distúrbios pulmonares, particularmente asma, devem ser cuidadosamente acompanhados durante o tratamento com mesalazina.
Acompanhamento rigoroso também deve ser exercido em pacientes com história de reações adversas a medicamentos contendo sulfassalazina. Caso ocorram reações agudas de intolerância como espasmos abdominais, dor abdominal aguda, febre, cefaleia e erupções cutâneas graves, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

O produto deve ser usado com extrema cautela em hepatopatas e nefropatas. Esses últimos, durante a utilização do produto, devem fazer, periodicamente, exames de urina e avaliações de creatininemia.

Uso pediátrico
Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos.

Uso em idosos

Dados provenientes de estudos clínicos não controlados e de relatos pós-comercialização sugeriram uma maior incidência de discrasias sanguíneas (como neutropenia e pancitopenia) em pacientes com 65 anos ou mais sob tratamento com mesalazina. Recomenda-se cautela e acompanhamento rigoroso do hemograma durante tratamento com MESACOL.

Gravidez e lactação
Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização da mesalazina em mulheres grávidas. Contudo, dados provenientes de um número limitado de gestações expostas não revelaram efeitos adversos de mesalazina sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. Até o momento não se encontram disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Registrou-se um único caso de insuficiência renal em um recém-nascido após tratamento de longo prazo com mesalazina em doses elevadas (2-4 g/dia, via oral) durante a gravidez. Estudos em animais, realizados com mesalazina por via oral não indicaram efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, sobre a gestação, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.
Como a mesalazina atravessa a barreira placentária, em caso de gravidez comprovada ou suspeita, administrar o produto somente em caso de real necessidade e sob rigoroso acompanhamento médico. No entanto, o uso deverá ser evitado nas últimas semanas da gestação.

Lactação
O metabólito N-acetil-5-aminosalicílico e, em menor grau, a mesalazina, são excretados no leite materno. Até o momento, a experiência de utilização durante o aleitamento é limitada. Não pode ser excluída a possibilidade de ocorrência de reações de hipersensibilidade, tais como diarreia, nos lactentes. Desta forma, a mesalazina deve ser usada durante o período de amamentação somente se os benefícios esperados forem superiores aos riscos potenciais. Se o lactente desenvolver diarreia, a amamentação deverá ser interrompida.

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

Direção de veículos e operação de máquinas
Os efeitos de MESACOL supositórios sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas são nulos ou insignificantes.

Reações adversas cutâneas graves
Reações adversas cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e Rash Medicamentoso com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foram relatados com o uso de mesalazina. Descontinuar a mesalazina no primeiro aparecimento de sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves ou outros sinais de hipersensibilidade e considerar uma avaliação adicional.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram realizados estudos específicos de interação.
É necessária cautela quando da administração concomitante da mesalazina com:
- sulfonilureias, que podem ter aumentado o efeito hipoglicemiante;
- cumarínicos, metotrexato, probenecida, sulfinpirazona, espironolactona, furosemida e rifampicina, já que não podem ser excluídas interações com estes fármacos;
- agentes com conhecida toxicidade renal, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a azatioprina, devido ao risco de aumento das reações adversas nos rins.
- azatioprina ou 6-mercaptopurina, em função do risco aumentado de discrasias sanguineas.

É possível o aumento de efeitos colaterais gástricos dos corticosteroides.
Em pacientes que recebam tratamento simultâneo com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina, deve ser levado em consideração um possível aumento dos efeitos mielossupressores da azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina.
Existe evidência pequena de que a mesalazina possa diminuir o efeito anticoagulante da varfarina.

Interferência em exames laboratoriais
Existem diversos relatos de possíveis interferências na determinação de normetanefrina urinária por cromatografia líquida em pacientes expostos à sulfassalazina ou ao seu metabólito mesalazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.
MESACOL supositório 250 mg tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

O supositório de MESACOL 250 mg apresenta cor bege acinzentada. Por uma característica da mesalazina, o supositório pode apresentar um escurecimento, sem qualquer impacto na qualidade do produto.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Via retal. Na fase aguda, recomendam-se 2 a 4 supositórios de 250 mg ao dia. Com a remissão da sintomatologia clínica, preconiza-se, como dose de manutenção, na dependência da resposta individual, um supositório ao dia, em dias alternados ou mais espaçadamente. A literatura especializada relata casos de uso de até 3 g (12 supositórios) ao dia, em doses divididas.
Os supositórios devem ser utilizados inteiros; não devem ser partidos.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os efeitos colaterais relatados nos estudos de tolerabilidade geral foram geralmente leves e não mostraram aumento de incidência dependente da dose. Foram evidenciados distúrbios gastrointestinais (náusea, epigastralgia, diarreia e dores abdominais) e cefaleia. O aparecimento de reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas, prurido) ou de episódios de intolerância intestinal aguda com dor abdominal, diarreia sanguinolenta, cólicas, cefaleia, febre e *rash* requer a suspensão do tratamento.
Existem indicações esporádicas de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica, pancreatite, hepatite, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal, pericardite, miocardite, pneumonia eosinófila e pneumonia intersticial.
Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e ≤ 1/10); incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100); raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000); muito raras (≤ 1/10.000).

Distúrbios cardíacos
Muito raros: pericardite, miocardite.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático
Muito raros: alterações nas contagens sanguíneas (agranulocitose, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica).

Distúrbios do sistema nervoso
Comuns: cefaleia.
Raros: vertigens.
Muito raros: neuropatia periférica.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Comuns: *rash* e outras erupções cutâneas não específicas.
Incomuns: prurido.
Raros: fotossensibilidade, Síndrome de Steven-Johnson.
Muito raros: alopecia.
Frequência desconhecida: pleurisia e necrólise epidérmica tóxica.

Fotossensibilidade: Reações mais graves são relatadas em pacientes com condições cutâneas pré-existentes, como dermatite atópica e eczema atópico.

Distúrbios hepatobiliares
Muito raros: alterações nos parâmetros da função hepática (aumento das transaminases e dos parâmetros da colestase), hepatite, hepatite colestática.

Distúrbios gastrointestinais
Comuns: náusea, diarreia.
Incomuns: epigastralgia, diarreia sanguinolenta, cólicas e dores abdominais.
Raros: flatulência, vômitos.
Muito raros: pancreatite aguda.

Distúrbios renais e urinários

Muito raros: prejuízo da função renal, incluindo nefrite intersticial aguda e crônica, síndrome nefrótica e insuficiência renal.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Muito raros: pneumonia eosinófila, pneumonia intersticial. Reações alérgicas e fibróticas do pulmão (incluindo dispneia, tosse, broncoespasmo, alveolite, eosinofilia pulmonar, infiltração pulmonar, pneumonite).

Distúrbios musculoesqueléticos
Muito raros: mialgia, artralgia.

Distúrbios do sistema imune
Muito raros: reações de hipersensibilidade como exantema alérgico, febre medicamentosa, síndrome de lúpus eritematoso, pancolite.

Distúrbios do sistema reprodutivo:
Muito raros: oligosmermia (reversível).

Distúrbios sistêmicos e relacionados ao local de administração
Muito raros: hiperpirexia.

Experiência pós-comercialização:
Dados de pós-comercialização oriundos de medicamentos à base de mesalazina disponíveis nos EUA indicaram as reações adversas listadas abaixo. Não foi possível estimar a frequência, pois essas reações adversas foram reportadas de maneira voluntária pela população.

- Corpo como um todo: fadiga, febre medicamentosa, reação tipo lúpus.
- Distúrbios cardíacos: derrame pericárdico, miocardite, pericardite.
- Alterações visuais: inchaço nos olhos.
- Distúrbios gastrointestinais: cólicas, distensão abdominal, dor retal, desconforto retal, constipação, fezes descoloridas, flatulência, evacuações frequentes, muco nas fezes, sangramento gastrointestinal, náusea, dor ao defecar, pancreatite, desconforto estomacal, vômito, proctalgia retal, prurido anal.
- Distúrbios hepáticos: icterícia colestática, hepatite, icterícia, síndrome tipo Kawasaki incluindo alteração das enzimas hepáticas, necrose hepática, insuficiência hepática.
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: alopecia, eritema, eritema nodoso, prurido, psoríase, pioderma gangrenoso, urticária.
- Distúrbios hematológicos: agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia.
- Distúrbios neurológicos/ psiquiátricos: mielite transversa, neuropatia periférica, síndrome de *Guillain-Barre*.
- Distúrbio renal: nefrite intersticial.
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: pneumonia eosinófila.
- Distúrbios urogenitais: oligospermia reversível.

Além dos relatos voluntários de pós-comercialização, verificou-se que, de acordo com os dados obtidos da literatura, é pertinente a menção das seguintes reações adversas relacionadas à mesalazina: tontura, dor retal, acne, colite e flatulência, fadiga, febre medicamentosa, reação tipo lúpus, derrame pericárdico, inchaço nos olhos, constipação, fezes descoloridas, evacuações frequentes, muco nas fezes, sangramento gastrointestinal, desconforto estomacal, vômito, proctalgia retal, prurido anal, icterícia colestática, icterícia, síndrome tipo Kawasaki incluindo alteração das enzimas hepáticas, necrose hepática, insuficiência hepática, alopecia, eritema nodoso, psoríase, pioderma gangrenoso, urticária, agranulocitose, mielite transversa, neuropatia periférica, síndrome de *Guillain-Barre*, oligospermia reversível.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
Os dados relativos à superdose são raros (como tentativa de suicídio com doses orais elevadas de mesalazina) e não indicam toxicidade renal ou hepática. No caso de reações adversas intensas, suspender o uso do produto e instituir tratamento sintomático e de suporte. As reações de hipersensibilidade devem ser tratadas com antialérgicos e/ou corticoides. Não se conhece antídoto específico.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0639.0200

Farm. Resp.: Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Registrado por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. CQ. - Jaguariúna-SP
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇAO MÉDICA



ME250_0522_0522_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em XX/XX/XXXX.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/07/2013	0543680/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0543680/13-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	Todos – Harmonização da bula à RDC 47/09, conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/04/2013	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
22/09/2015	0845201/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	22/09/2015	0845201/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	22/09/2015	Identificação do medicamento/ 5. Advertências e precauções / 6. Interações medicamentosas / 9. Reações adversas	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
02/08/2016	2139500/16-4	10450 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2016	2139500/16-4	10450 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2016	4. Contraindicações/5. Advertências e Precauções/6. Interações Medicamentosas/9. Reações Adversas/ 10. Superdose/Dizeres legais	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
29/09/2017	2045796/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	2045796/17-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/09/2017	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10

25/04/2018	0328312/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2018	0328312/18-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2018	9. Reações Adversas	VPS	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10
08/05/2019	0412679/19-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2019	0412679/19-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2019	APRESENTAÇÕES	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
21/11/2019	3214759/19-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	3214759/19-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
15/04/2021	1442850/21-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	1442850/21-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15
10/06/2022	Xxxxxxxxx/xx-x	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2022	Xxxxxxxxx/xx-x	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2022	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	250 MG SUP RET CT EST PLAS X 15

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MESACOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	TAKEDA PHARMA LTDA.	**CNPJ**	60.397.775/0001-74	**Autorização**	1.00.639-8
Processo	25000.034644/9927	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	13/03/2000
Nome Comercial	MESACOL	**Registro**	106390200	**Vencimento do registro**	03/2025
Princípio Ativo	MESALAZINA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO			**ATC**	OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG SUP RET CT BERÇO X 10 CANCELADA OU CADUCA	1063902000016	SUPOSITORIO RETAL	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - ACONDICIONAMENTO NAO PREVISTO NA TABELA • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	-

Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
2	500 MG SUP RET CT BERÇO X 15 **CANCELADA OU CADUCA**	1063902000024	SUPOSITORIO RETAL	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - ACONDICIONAMENTO NAO PREVISTO NA TABELA • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	RETAL
Conservação	-
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-

Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1063902000032	*******	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1063902000040	SUPOSITORIO RETAL	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	-
Via de Administração	RETAL
Conservação	-
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	800 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 50 **CANCELADA OU CADUCA**	1063902000059	SUPOSITORIO RETAL	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	-

Via de Administração	RETAL
Conservação	-
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	400 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1063902000067	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	13/03/2000	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (Cartucho cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0008-40 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária • **Fabricante:** COSMO S.P.A. **Endereço:** VIA C. COLOMBO 1-20020, LAINATE, MILÃO - ITÁLIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	400 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 30 **ATIVA**	1063902000075	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	13/03/2000	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (Cartucho cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0008-40 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária • **Fabricante:** COSMO S.P.A. **Endereço:** VIA C. COLOMBO 1-20020, LAINATE, MILÃO - ITÁLIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	400 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 50 **ATIVA**	1063902000083	Comprimido Revestido de Liberação Retardada	13/03/2000	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente • Secundária - Cartucho (Cartucho cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0008-40 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária • **Fabricante:** COSMO S.P.A. **Endereço:** VIA C. COLOMBO 1-20020, LAINATE, MILÃO - ITÁLIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
9	250 MG SUP RET CT BERÇO X 10 ATIVA	1063902000091	SUPOSITORIO RETAL	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - ACONDICIONAMENTO NAO PREVISTO NA TABELA • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0001-74 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial

Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	250 MG SUP RET CT BERÇO X 15 ATIVA	1063902000105	SUPOSITORIO RETAL	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - ACONDICIONAMENTO NAO PREVISTO NA TABELA • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0001-74 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

11	40 MG/G ENEMA BOLSA PLAS X 50 G CANCELADA OU CADUCA	1063902000113	ENEMA	15/01/2003	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BOLSA PLASTICA • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0001-74 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	80 MG/G ENEMA BOLSA PLAS X 50 G 01 CANCELADA OU CADUCA	1063902000121	ENEMA	15/01/2003	24 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BOLSA PLASTICA • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0001-74 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	250 MG SUP RET CT BERÇO X 30 ATIVA	1063902000131	SUPOSITORIO RETAL	13/03/2000	36 meses

Princípio Ativo	MESALAZINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	-

Local de Fabricação	• **Fabricante:** TAKEDA PHARMA LTDA. **CNPJ:** - 60.397.775/0001-74 **Endereço:** JAGUARIÚNA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	RETAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

OSTEOTRAT
(risedronato sódico)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
35 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Osteotrat
risedronato sódico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Osteotrat comprimidos revestidos 35 mg: embalagens com 2, 4 ou 12 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de Osteotrat contém:
risedronato sódico (equivalente a 32,5 mg de ácido risedrônico) .....35 mg
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, corante óxido de ferro vermelho, corante óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Osteotrat é destinado ao tratamento e prevenção da osteoporose (perda de material ósseo) em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.

É também destinado ao tratamento da osteoporose em homens com alto risco de fraturas e tratamento da osteoporose estabelecida em mulheres no período pós-menopausa para reduzir o risco de fraturas de quadril.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Com base nos efeitos de alteração média da Densidade Mineral Óssea da espinha lombar, risedronato sódico 35 mg (n=485) demonstrou ser equivalente à risedronato sódico 5 mg administrado diariamente (n=480) em um estudo de um ano, duplo-cego multicêntrico em mulheres com osteoporose no período pós menopausa **(**White NJ, Perry CM. 2003).
O programa de estudos clínicos do risedronato sódico administrado uma vez ao dia avaliou o efeito deste fármaco no risco de fraturas vertebrais e de quadril compreendendo mulheres no período precoce e tardio da pós-menopausa, com ou sem fratura prévia. Doses diárias de 2,5 mg e 5 mg foram avaliadas e todos os grupos, incluindo os grupos controle, receberam cálcio e vitamina D (se os níveis iniciais fossem baixos). Os riscos absoluto e relativo de novas fraturas vertebrais e de quadril foram estimados através do uso da análise do tempo para o primeiro evento.

Dois estudos placebo-controlados (n=3.661) incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade inferior a 85 anos com fraturas vertebrais no momento inicial. Doses diárias de 5 mg de risedronato sódico administradas durante 3 anos reduziram o risco de novas fraturas vertebrais quando comparado ao grupo controle. A redução do risco relativo foi de 49% e 41% em mulheres com pelo menos 2 ou 1 fraturas vertebrais, respectivamente (incidência de novas fraturas vertebrais de 18,1% e 11,3% com risedronato e de 29,0% e 16,3% com placebo, respectivamente). O efeito do tratamento foi observado antes do final do primeiro ano de tratamento. Os benefícios também foram demonstrados em mulheres com fraturas múltiplas no momento inicial. A administração diária de 5 mg de risedronato sódico também reduziu a taxa anual da perda da altura, quando comparada ao grupo controle.

Dois estudos placebo-controlados adicionais incluíram mulheres no período pós-menopausa com idade superior a 70 anos com ou sem fraturas vertebrais no momento inicial. Foram selecionadas mulheres entre 70-79 anos de idade apresentando densidade mineral óssea do colo do fêmur com escore T < - 3 DP (variação do fabricante, isto é, -2,5 DP utilizando NHAMES III) e pelo menos um fator de risco adicional. Mulheres com idade igual ou superior a 80 anos poderiam ser incluídas se apresentassem pelo menos um fator de risco não esquelético para fratura de quadril ou baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur. A significância estatística da eficácia do risedronato sódico versus placebo só é alcançada quando os dois grupos de tratamento com 2,5 mg e 5 mg são agrupados.

Os resultados a seguir são baseados na análise posterior dos subgrupos, definida pela prática clínica e definições atuais da osteoporose:
− No subgrupo de pacientes com densidade mineral óssea com escore T ≤ -2,5 DP e pelo menos uma fratura vertebral no momento inicial, o risedronato sódico administrado durante 3 anos reduziu o risco de fraturas de quadril em 46% quando comparado ao grupo controle (incidência de fraturas de quadril de 3,8% nos grupos recebendo risedronato sódico 2,5 mg/ 5mg combinados e de 7,4% no grupo tratado com placebo);
− Os dados sugerem que uma proteção mais limitada que está descrita acima pode ser observada nas mais idosas (> 80 anos) devido a elevada importância dos fatores não esqueléticos para fraturas de quadril com o aumento da idade. Nestes estudos, os dados analisados como objetivo final secundário indicaram uma diminuição no risco das novas fraturas vertebrais em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur com fratura vertebral e em pacientes com baixa densidade mineral óssea do colo do fêmur com ou sem fratura vertebral (McClung MR, et al.2001).

5 mg de risedronato sódico administrado diariamente durante 3 anos aumentou a densidade mineral óssea nas vértebras lombares, colo do fêmur, trocânter femural e punho, e manteve a densidade óssea na diáfise do rádio.

Durante o período de acompanhamento de 1 ano após o término de 3 anos de tratamento com 5 mg de risedronato sódico diariamente, observou-se uma rápida reversibilidade da supressão do efeito do risedronato sódico na taxa de renovação óssea.

Amostras de biópsia óssea de mulheres no período pós-menopausa tratadas com 5 mg de risedronato sódico diariamente durante 2 a 3 anos, mostraram uma diminuição esperada na renovação óssea. O osso formado durante o tratamento com risedronato sódico foi de estrutura lamelar e de mineralização óssea normais. Estes dados, juntamente com a diminuição da incidência da osteoporose relacionada a fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose não demonstraram qualquer efeito prejudicial à qualidade óssea (Crandall C. 2001).

Achados endoscópicos em pacientes com queixas gastrintestinais de intensidade moderada a severa, tanto em pacientes recebendo tratamento com risedronato sódico quanto em pacientes controle, não demonstraram qualquer evidência de úlceras gástricas, duodenais ou esofágicas relacionadas ao tratamento em cada grupo, embora duodenite tenha sido incomumente observada no grupo tratado com risedronato sódico (Taggart H et al. 2002).

Tratamento da osteoporose em homens
O risedronato sódico 35 mg administrado uma vez por semana demonstrou eficácia em homens com osteoporose (idade entre 36 a 84 anos) em um estudo duplo-cego, placebo-controlado com 284 pacientes e duração de 2 anos (risedronato sódico 35 mg n=191). Todos os pacientes receberam suplementação de cálcio e vitamina D.

Foram observados aumentos na densidade mineral óssea (DMO) já nos 6 meses após o início do tratamento com risedronato sódico. Risedronato sódico 35 mg uma vez por semana produziu aumento significativo na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, colo do fêmur, trocânter e quadril comparado ao placebo, após 2 anos de tratamento. Não foi demonstrada eficácia anti-fratura neste estudo.

O efeito do risedronato sódico no osso (aumento da densidade mineral óssea (DMO) e queda de marcadores da remodelação óssea) é semelhante em homens e mulheres (Boonen Set al. 2009).

Efeitos da osteoporose relacionada à fraturas não vertebrais
Nos estudos VERT MN e VERT NA, o endpoint de eficácia planejado prospectivamente foi definido baseando-se em todas as fraturas localizadas no esqueleto radiograficamente confirmadas como associadas à osteoporose. As fraturas nestes locais foram coletivamente reportadas como fraturas não vertebrais relacionadas à osteoporose.

O risedronato sódico 5 mg diariamente reduziu significativamente a incidência de fraturas não-vertebrais relacionadas à osteoporose durante 3 anos no estudo VERT NA (8% versus 5%; redução do risco relativo 39%) e reduziu a incidência de fraturas no estudo VERT MN de 16% para 11%. Houve uma redução significativa de 11% para 7% quando os estudos foram combinados, com uma redução correspondente a 36% no risco relativo (Reginster J et al. 2000) (Harris ST, et al.1999).

Referências Bibliográficas
1- White NJ, Perry CM. Risedronate once a week. Treat Endocrinol. 2003;2(6):415-20
2- McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb;344(5):333-40

3- Crandall C. The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis. J Womens Health Gend Based Med. 2001 Nov;10(9):887-95.
4 -Taggart H et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. Mayo Clin Proc. 2002 mar;77(3.):262-70.
5 -Boonen Set al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. J Bone Miner Res. 2009 Apr;24(4):719-25.
6- Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int.
2000;11(1):83-91.
7 - Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999 Oct;282(14):1344-52

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O risedronato sódico é um bisfosfonato piridinil que se liga a hidroxiapatita do osso e inibe a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A renovação óssea é reduzida, enquanto a atividade osteoblástica e a mineralização óssea são preservadas. Em estudos pré-clínicos, o risedronato sódico demonstrou potente atividade anti-osteoclástica e anti-reabsortiva, com aumento da massa óssea e da força esquelética biomecânica de modo dose-dependente. A atividade do risedronato sódico foi confirmada através de mensurações de marcador ósseo durante os estudos farmacodinâmicos e clínicos. Em estudos com mulheres no período pós-menopausa, foi observada diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea dentro de 1 mês de tratamento alcançando a diminuição máxima em 3-6 meses. A diminuição nos marcadores bioquímicos de renovação óssea foi semelhante com risedronato sódico 35 mg administrado uma vez por semana e risedronato sódico 5 mg administrado diariamente em 12 meses.
Em um estudo em homens com osteoporose, a diminuição dos marcadores bioquímicos de renovação óssea foi observada aos 3 meses e continuou a ser observada por 24 meses.
Tratamento da Osteoporose na Pós-Menopausa: há inúmeros fatores de risco que estão associados com a osteoporose no período pós-menopausa, incluindo baixa massa óssea, baixa densidade mineral óssea, menopausa precoce, histórico de tabagismo e histórico familiar de osteoporose. A consequência clínica da osteoporose é a fratura. O risco de fraturas aumenta com o número de fatores de risco.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após dose oral, a absorção é relativamente rápida (tmáx ~ 1 hora) e é independente da dose na variação estudada (dose única de 2,5 a 30 mg; doses múltiplas de 2,5 a 5 mg diariamente e de até 50 mg semanalmente). A biodisponibilidade oral média dos comprimidos é de 0,63% e diminui quando o risedronato sódico é administrado com alimento. A biodisponibilidade foi similar em homens e mulheres.
Distribuição: em seres humanos, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de 6,3 L/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 24%.
Metabolismo: não existe evidência de metabolismo sistêmico do risedronato sódico.
Eliminação: aproximadamente metade da dose absorvida é excretada na urina dentro de 24 horas, e 85% da dose intravenosa é recuperada na urina em 28 dias. O *clearance* renal médio é 105 mL/ min e o *clearance* total médio é 122 mL/ min, com a diferença provavelmente atribuída ao *clearance* devido à adsorção óssea. O *clearance* renal não é dependente da concentração e existe uma relação linear entre o *clearance* renal e o *clearance* de creatinina. O fármaco não absorvido é eliminado de forma inalterada nas fezes.
Após a administração oral, o perfil da concentração-tempo demonstra três fases de eliminação com meia-vida terminal de 480 horas.

Populações especiais

Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário.

Usuários de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais

Entre os usuários regulares de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais (3 ou mais dias por semana), a incidência dos eventos adversos no trato gastrintestinal superior em pacientes tratados com risedronato sódico foi semelhante à dos pacientes controle.

Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos realizados em ratos e cães, foram observados efeitos tóxicos hepáticos dose-dependentes do risedronato sódico, primariamente na forma de aumento das enzimas com alterações histológicas em ratos. A relevância clínica destas observações é desconhecida. A toxicidade testicular ocorreu em ratos e cães considerados em exposição excessiva considerando a

exposição terapêutica humana. As incidências de irritação das vias aéreas superiores relacionadas à dose foram frequentemente notadas em roedores. Efeitos similares foram observados com outros bisfosfonatos. Efeitos no trato respiratório inferior também foram observados nos estudos a longo prazo realizados em roedores, embora a significância clínica destes resultados não seja clara. Em estudos de toxicidade de reprodução, em exposições próximas às clínicas, foram observadas alterações de ossificação no esterno e/ ou crânio de fetos de ratas tratadas, além de hipocalcemia e mortalidade em fêmeas grávidas próximas ao parto. Não houve nenhuma evidência de teratogenicidade com 3,2 mg/kg/dia em ratos e com 10 mg/kg/dia em coelhos, embora os dados estejam apenas disponíveis em um pequeno número de coelhos. A toxicidade materna impediu testes com doses mais elevadas. Os estudos em genotoxicidade e carcinogênese não demonstraram quaisquer riscos particulares para os seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Osteotrat é contraindicado para uso por:

- Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;
- Com hipocalcemia (vide item "5. Advertências e Precauções");
- Durante a gravidez e lactação;
- Pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min).

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência dos rins severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alimentos, bebidas (exceto água) e medicamentos contendo cátions polivalentes (tais como: cálcio, magnésio, ferro e alumínio) podem interferir na absorção dos bisfosfonatos e não devem ser administrados concomitantemente ao osteotrat. Para alcançar a eficácia planejada, é necessária uma rigorosa adesão às recomendações de uso (vide item "8. Posologia e modo de usar").

A eficácia dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose está relacionada com a presença da baixa densidade mineral óssea e/ou fratura predominante.

Fatores de risco clínico para fratura ou idade avançada isoladamente não são motivos para se iniciar o tratamento da osteoporose com um bisfosfonato.

Em mulheres muito idosas (> 80 anos), a evidência de manutenção da eficácia de bisfosfonatos é limitada (vide item "3. Propriedades Farmacodinâmicas").

Alguns bisfosfonatos estão relacionados com esofagites, gastrites, ulcerações esofágicas. e ulcerações gastroduodenais. Assim, recomenda-se as seguintes precauções:

- Em pacientes que apresentam antecedentes de alteração esofágica que retardam o trânsito ou o esvaziamento esofágico (por exemplo, estenose ou acalasia);
- Pacientes que são incapazes de permanecerem em posição ereta por pelo menos 30 minutos após a ingestão do comprimido, o risedronato deve ser utilizado com especial cautela devido à experiência clínica limitada;
- Se o risedronato é dado a pacientes com problemas gastrointestinais superiores ou esofágicos ativos ou recentes (incluindo conhecido esôfago de Barrett).

Os prescritores e dispensadores de Osteotrat devem enfatizar aos pacientes a importância da atenção às instruções para administração e alertar para qualquer sinal ou sintoma de possível reação no esôfago. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso venham a apresentar sintomatologia de irritação esofágica como disfagia, dor ao engolir, dor retroesternal ou aparecimento/piora da azia.

Há muito pouca experiência com risedronato em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Na experiência pós-comercialização, existem relatos de dor musculoesquelética severa em pacientes que utilizam medicamentos bisfosfonados. O tempo para o aparecimento desses sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento médico caso observem o aparecimento destes sintomas graves.

O consumo de álcool e cigarro pode piorar o problema ósseo, portanto deve ser indicado que o paciente evite seu consumo excessivo.

A hipocalcemia deve ser tratada antes do início do tratamento com risedronato sódico. Outros distúrbios ósseos e no metabolismo mineral (por exemplo, disfunção da paratireoide, hipovitaminose D) devem ser tratadas quando iniciada a terapia com Osteotrat. A adequada quantidade de cálcio e vitamina D no organismo é importante para todos pacientes, especialmente para os que possuem a doença de Paget (distúrbio ósseo), nos quais o turnover ósseo é significativamente elevado.
Os pacientes devem receber suplemento de cálcio e vitamina D caso a ingestão na dieta seja inadequada.

A osteonecrose de mandíbula, geralmente associada com extração dentária e/ou infecção local (incluindo osteomielite) foi relatada em pacientes com câncer em regimes de tratamento incluindo, principalmente, administração intravenosa de bisfosfonatos. Muitos destes pacientes também estavam recebendo quimioterapia e corticosteroides. Osteonecrose de mandíbula também foi relatada em pacientes com osteoporose recebendo bisfosfonatos orais.
Um exame dentário, com foco preventivo apropriado, deve ser considerado antes do tratamento com bisfosfonatos em pacientes com fatores de risco concomitantes (por exemplo, câncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene oral inadequada).
Durante o tratamento, estes pacientes devem, se possível, evitar procedimentos dentários invasivos. Para pacientes que desenvolvam osteonecrose de mandíbula durante a terapia com bisfosfonatos, uma cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Para pacientes que requeiram procedimentos dentários, não existem dados disponíveis que sugiram se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos reduz o risco de osteonecrose de mandíbula.
O julgamento clínico do médico deve guiar o plano de administração de cada paciente baseado na avaliação de risco/benefício individual.

A osteonecrose do canal auditivo externo foi relatada com bisfosfonatos, principalmente em associação com a terapia de longo prazo. Possíveis fatores de risco para osteonecrose do canal auditivo externo incluem o uso de esteroides e quimioterapia e / ou fatores de risco locais, tais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em pacientes recebendo bisfosfonatos que se apresentam com sintomas de ouvido, incluindo infecções de ouvido crônicas.

Fraturas atípicas do fêmur
Foram relatadas fraturas raras e atípicas do osso da coxa (Fêmur) com o uso de bisfosfonatos, principalmente em pacientes que receberam tratamento em longo prazo (mais que 5 anos) para a osteoporose. Essas fraturas oblíquas transversais ou curtas podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do fêmur, mas em geral são mais comuns no meio do fêmur ou abaixo. Estas fraturas ocorrem após o mínimo ou nenhum trauma e alguns pacientes experimentaram, dor na área foram coxa ou na virilha, muitas vezes associadas às características de imagem de fraturas por estresse, semanas ou meses antes de apresentar com uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto, o fêmur do outro lado também deve ser examinado em pacientes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fratura númeroatípica do fêmur. Cicatrização deficiente destas fraturas também foi relatada. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento com bifosfonatos em pacientes com suspeita de uma fratura atípica do fêmur, com base em uma avaliação benefício-risco individual. Durante o tratamento com bifosfonatos, os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer dor na coxa, quadril ou na virilha e qualquer paciente que apresente tais sintomas deve ser avaliado para uma fratura de fêmur incompleta.

Não se sabe a que ponto outros agentes da classe de aminobisfosfonatos, incluindo Osteotrat pode ser associado a este evento adverso. Tratamento prévio com alendronato deverá ser motivo de vigilância adicional.

Pacientes com suspeita de fraturas por estresse devem ser avaliados, incluindo a avaliação de causas conhecidas e fatores de risco (como por exemplo, deficiência de vitamina D, má-absorção, uso de glicocorticoide, fratura por estresse prévia, artrite ou fratura dos membros inferiores, exercício físico intenso ou aumento da atividade física, diabetes mellitus, abuso crônico de álcool), e devem receber cuidado ortopédico apropriado.

A descontinuação da terapia com bisfosfonato em pacientes com fraturas por estresse depende da avaliação do paciente, baseado no risco/benefício individual. Causalidade não deverá ser excluída quando considerar o uso de bisfosfonatos e fraturas por estresse.

Gravidez e lactação
Estudos em animais sugerem a ocorrência de hipocalcemia durante gestação e efeitos sobre a ossificação fetal. O risco potencial para humanos é desconhecido. Osteotrat só deve ser utilizado durante a gravidez, se o risco benefício justificar o potencial risco para a mãe e o feto. A decisão de descontinuar a amamentação ou o produto deve considerar a importância do medicamento para mãe.

Não existem dados suficientes sobre o uso de risedronato sódico em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O potencial risco para o ser humano é desconhecido. Estudos em animais indicam que uma pequena quantidade de risedronato sódico passa para o leite materno.

O risedronato sódico não deve ser usado durante a gravidez ou por mulheres que estão amamentando

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais
Crianças e Adolescentes
A segurança e a eficácia de risedronato sódico em pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas. Portanto, o risedronato sódico não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Restrições a grupos de risco
Insuficiência renal: existem dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min); não pode ser realizada nenhuma recomendação posológica para esta população de pacientes. Portanto, o uso de risedronato sódico é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa.

Insuficiência hepática: não foram realizados estudos para avaliar a segurança ou a eficácia do risedronato sódico nessa população. O risedronato sódico não é metabolizado através do fígado, portanto, não há ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência da Lapp lactase ou má absorção da glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Nenhum efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas foi observado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento
Os pacientes em estudos clínicos foram expostos a uma ampla variedade de medicações utilizadas concomitantemente (incluindo AINES, bloqueadores H2, inibidores da bomba de prótons, antiácidos, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, tiazidas, glicocorticoides, anticoagulantes, anticonvulsivantes, glicosídeos cardíacos) sem evidência de interações clinicamente relevantes.

Se considerado apropriado, o risedronato sódico administrado pode ser utilizado concomitantemente com terapia de reposição hormonal.
Não foram realizados estudos formais de interação, no entanto não foram encontradas interações clinicamente relevantes com outros medicamentos durante os ensaios clínicos
A ingestão concomitante de medicamentos contendo cátions polivalentes (ex. cálcio, magnésio, ferro e alumínio) irá interferir na absorção do risedronato sódico. Esses medicamentos devem ser ingeridos em horários diferentes, assim como os alimentos.

Osteotrat não é metabolizado sistemicamente, não induz as enzimas do citocromo P450 e apresenta baixa ligação proteica.

O uso concomitante com antiácidos pode reduzir a absorção do risedronato sódico. Portanto, esses medicamentos devem ser administrados em diferentes períodos.

Interação medicamento-alimento
Alimentos e líquidos (exceto água) podem interferir na absorção do risedronato. Portanto, Osteotrat deve ser administrado conforme descrito no item “8. Posologia e modo de usar”.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Osteotrat deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos de cor laranja.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

A absorção de Osteotrat é afetada pelos alimentos. Desta forma, para assegurar a absorção adequada de risedronato sódico os pacientes devem administrá-lo no mínimo 30 minutos antes da primeira refeição, outra medicação ou bebida (exceto água) do dia. Caso o paciente opte por tomar o medicamento em outro horário, deve-se aguardar 2 horas sem ingerir qualquer alimento ou líquido, exceto água antes e após a tomada do medicamento.

A água é a única bebida que deve ser tomada com Osteotrat. Deve-se lembrar que algumas águas minerais possuem alta concentração de cálcio e, portanto, não devem ser utilizadas (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

O paciente deve ficar em posição vertical e ingerir o comprimido com quantidade suficiente de água (pelo menos 120 mL), para facilitar o transporte até o estômago. O paciente não deve deitar por 30 minutos após a ingestão de Osteotrat.

O cálcio, o magnésio e o alumínio podem interferir na absorção de Osteotrat, por isso devem ser ingeridos em horários diferentes, assim como alimentos.

Posologia

Uso adulto: a dose recomendada é de 1 comprimido de 35 mg uma vez por semana, por via oral. O comprimido deve ser tomado no mesmo dia de cada semana.

Posologia em populações especiais

Idosos: nenhum ajuste de dose é necessário, uma vez que a biodisponibilidade, distribuição e eliminação são semelhantes em idosos (> 60 anos de idade) comparado com indivíduos mais jovens. Isto também foi demonstrado em pacientes mais idosos, acima de 75 anos e na população na pós-menopausa.

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de risedronato sódico é contraindicado em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min). Vide contraindicações e propriedades farmacocinéticas.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de Osteotrat 35 mg administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral conforme recomendado pelo médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, ele deve ser instruído a tomar 1 comprimido de risedronato sódico assim que ele se lembrar. Os pacientes devem então retornar a tomada de 1 comprimido uma vez por semana no mesmo dia da semana em que o tratamento foi iniciado. Não devem ser tomados dois comprimidos no mesmo dia**.**

9. REAÇÕES ADVERSAS

O risedronato sódico foi avaliado em estudos clínicos fase III envolvendo mais de 15.000 pacientes. A maioria das reações adversas observadas nos estudos clínicos foi de gravidade leve a moderada e geralmente não requereram a interrupção do tratamento.

As experiências adversas relatadas em estudos clínicos fase III em mulheres com osteoporose no período pós-menopausa tratadas por até 36 meses com 5mg/dia de risedronato sódico (n=5020) ou placebo (n=5048) e consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao risedronato sódico estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção (incidências versus placebo estão demonstradas em parênteses): muito comum (>1/10); comum (>1/100; ≤ 1/10); incomum (>1/1000; ≤ 1/100); raro (>1/10000; ≤ 1/1000); muito raro (≤ 1/10000).

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: cefaleia. (1,8% vs. 1,4%).

Distúrbios oculares:

Incomum: irite*

Distúrbios gastrintestinais:

Comuns: constipação, (5.0% vs. 4.8%), dispepsia, (4.5% vs. 4.1%), náusea, (4.3% vs. 4.0%), dor abdominal, (3.5% vs. 3.3%), diarreia. (3.0% vs. 2.7%).

Incomuns: gastrite, (0.9% vs. 0.7%), esofagite, (0.9% vs. 0.9%), disfagia, (0.4% vs. 0.2%), duodenite, (0.2% vs. 0.1%), úlcera esofágica. (0.2% vs. 0.2%).

Raros: glossite, (<0.1% vs. 0.1%), estenose esofágica (<0.1% vs. 0.0%).

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:
Comum: dor musculoesquelética. (2.1% vs. 1.9%)

Investigações (hepatobiliares):
Raro: testes de função hepática anormais*
* Não houve incidência relevante nos estudos fase III para osteoporose; frequência baseada em eventos adversos/ laboratoriais / reintrodução em estudos clínicos precoces.
A segurança geral e os perfis de tolerabilidade foram semelhantes em um estudo multicêntrico e duplo-cego com duração de 1 ano, comparando 5 mg de risedronato sódico administrado diariamente (n=480) e 35 mg de risedronato sódico administrado uma vez por semana (n=485), em mulheres no período pós-menopausa com osteoporose. As seguintes reações adversas adicionais relatadas pelos investigadores, consideradas possível ou provavelmente relacionadas ao fármaco, foram (incidência maior no grupo recebendo 35 mg de risedronato sódico do que no grupo recebendo 5 mg de risedronato sódico): distúrbio gastrintestinal e dor.
Em um estudo com duração de 2 anos em homens com osteoporose a segurança e a tolerabilidade gerais foram semelhantes entre os grupos de tratamento e placebo. As reações adversas foram consistentes àquelas observadas previamente em mulheres.
Relatos laboratoriais: foram observados em alguns pacientes leves diminuições nos níveis de cálcio e fosfato séricos, os quais foram precoces, transitórias e assintomáticas.
As seguintes reações adversas adicionais foram muito raramente relatadas durante o uso pós-comercialização:

Distúrbios oculares:
Irite, uveíte

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos:
Osteonecrose de mandíbula

Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo:
Hipersensibilidade e reações cutâneas, incluindo angioedema, rash generalizado, urticária e reações bolhosas de pele, algumas severas incluindo casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e vasculite leucocitoclástica.
Perda de cabelo.

Distúrbios do sistema imunológico:
Reação anafilática

Distúrbios hepatobiliares:
Distúrbios hepáticos graves. Na maioria dos casos relatados os pacientes também foram tratados com outros produtos conhecidos por causar distúrbios hepáticos.

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações foram relatadas:
Raros: fraturas subtrocantérica atípica e femorais diafisárias (reação adversa da classe do bisfosfonato). Muito raros: osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa da classe do bisfosfonato)

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

10. SUPERDOSE
Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento de superdosagem aguda com risedronato sódico.
Pode ocorrer diminuição no cálcio sérico em alguns pacientes após superdosagem substancial. Sinais e sintomas de hipocalcemia também podem surgir nesses pacientes.
A administração de leite ou antiácidos contendo magnésio, cálcio ou alumínio podem ajudar a reduzir a absorção de risedronato sódico. Em casos de superdosagem, a lavagem gástrica pode ser considerada para remover o risedronato sódico não absorvido.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0573.0418
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/11/2021	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	21/01/2021	0271088/21-9	11099 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	07/06/2021	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	Comprimidos revestidos 35 mg
01/12/2020	4240188/20-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	06/11/2020	3893606/20-2	11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		**VP** III. DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 35 mg
20/03/2017	0447998/17-0	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS **VPS** 2. RESULATDOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 35 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE III. DIZERES LEGAIS		
11/08/2016	2172774/16-1	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 35 mg
04/12/2015	1058054/15-9	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimidos revestidos 35 mg
15/06/2015	0526085/15-0	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 35 mg
01/09/2014	0725411/14-3	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 35 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: OSTEOTRAT					
Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.823545/2010-07	**Categoria Regulatória**	Similar	**Data do registro**	12/03/2012
Nome Comercial	OSTEOTRAT	**Registro**	105730418	**Vencimento do registro**	03/2027
Princípio Ativo	RISEDRONATO SÓDICO			**Medicamento de referência**	ACTONEL
Classe Terapêutica	SUPRESSORES DA REABSORCAO OSSEA			**ATC**	SUPRESSORES DA REABSORCAO OSSEA
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2 ATIVA	1057304180016	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/03/2012	24 meses
Princípio Ativo	RISEDRONATO SÓDICO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0001-91 **Endereço:** GUARULHOS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 ATIVA	1057304180024	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/03/2012	24 meses

Princípio Ativo	RISEDRONATO SÓDICO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0001-91 **Endereço:** GUARULHOS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 12 ATIVA	1057304180032	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/03/2012	24 meses

Princípio Ativo	RISEDRONATO SÓDICO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0001-91 **Endereço:** GUARULHOS - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo • **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária e secundária
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-

Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

maleato de timolol

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução Oftálmica
2,5 mg/ml (0,25 %)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

maleato de timolol
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
Solução oftálmica estéril a 0,25%. Frasco contendo 5 mL.

USO OFTÁLMICO - PARA APLICAÇÃO TÓPICA NO OLHO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL (36 gotas) da solução oftálmica 0,25% contém:
maleato de timolol..... 3,417 mg
(equivalente a 2,5 mg de timolol base)
Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Maleato de timolol é indicado para a tratamento da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, reduziu a pressão intraocular de:
- Pacientes com hipertensão ocular;
- Pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto;
- Pacientes afácicos com glaucoma;
- Alguns pacientes com glaucoma secundário;
- Pacientes com ângulos estreitos e histórico de fechamento de ângulo estreito espontâneo ou induzido iatrogenicamente no olho contralateral, no qual é necessária a redução da pressão intraocular (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Este medicamento também é indicado como terapia concomitante para pacientes com glaucoma pediátrico inadequadamente controlado com outra terapia antiglaucomatosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo randomizado e duplo-cego de várias concentrações de solução oftálmica de maleato de timolol (0,1%, 0,25%, 0,5% e 1,0%) *versus* placebo demonstrou que todas as concentrações de timolol reduziram efetivamente a pressão intraocular (PIO). A pressão arterial, a acuidade visual e o diâmetro pupilar não foram alterados significativamente por qualquer concentração de timolol testada durante este estudo. Houve uma diminuição, dependente da dose, na pulsação em repouso com o aumento das concentrações de timolol. Não foram encontrados sinais de intolerância ao medicamento no exame ocular externo. Timolol aplicado topicamente duas vezes ao dia é efetivo e seguro como um agente hipotensivo ocular.[1]
Em um estudo randomizado (N = 152) de pacientes pediátricos com hipertensão ocular ou glaucoma congênito primário foi demonstrada a não inferioridade de travoprosta 0,004% em comparação com timolol 0,25% ou 0,5%.[2]
Em um estudo duplo-cego randomizado de 17 semanas, 80 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto receberam maleato de timolol 0,1%, 0,25%, 0,5% ou cloridrato de epinefrina 0,5%, 1%, 2%. A pressão intraocular foi reduzida para 21mmHg ou menos em 28 dos 42 pacientes tratados com timolol e 14 dos 38 pacientes tratados com epinefrina. A redução média da pressão intraocular foi significativamente maior com timolol do que com epinefrina. A redução da pressão causada por qualquer uma das drogas foi mantida durante os quatro meses do estudo. Os dados tonográficos sugerem que o timolol reduz a pressão intraocular ao reduzir a formação aquosa. Efeitos colaterais intoleráveis se desenvolveram em dois pacientes que receberam epinefrina. Timolol foi bem tolerado por todos os pacientes.[3]

Zimmerman TJ, Kass MA, Yablonski ME, Becker B. Timolol maleate: efficacy and safety. Arch Ophthalmol. 1979 Apr;97(4):656-8.
Dixon ER, Landry T, Venkataraman S, Gustafson N, Salem C, Bradfield Y, Aljasim LA, Feldman R. A 3-month safety and efficacy study of travoprost 0.004% ophthalmic solution compared with timolol in pediatric patients with glaucoma or ocular hypertension. J AAPOS. 2017 Oct;21(5):370-374.e1.

Sonntag JR, Brindley GO, Shields MB, et al: Timolol e epinefrina: comparação de eficácia e efeitos colaterais. Arch Oftalmol 1979; 97:273-277.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Maleato de timolol reduz as pressões intraoculares elevadas e normal, associadas ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um fator de risco importante na patogênese da perda do campo visual glaucomatoso. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de lesão ao nervo óptico.

A ação do maleato de timolol geralmente tem início rápido, ocorrendo aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho. A redução máxima da pressão intraocular ocorre no período de uma a duas horas. Uma redução significativa é mantida por até 24 horas com maleato de timolol solução oftálmica 0,25% ou 0,5%. A duração prolongada dessa ação permite o controle da pressão intraocular durante as horas normais de sono. Repetidas observações, no decorrer do período de três anos, indicam que o efeito redutor da pressão intraocular do maleato de timolol é bem mantido.

O mecanismo exato da ação redutora da pressão intraocular do maleato de timolol ainda não está claramente estabelecido, embora um estudo com fluoresceína e estudos tonográficos indiquem que sua ação predominante possa estar relacionada à redução na formação do humor aquoso.

Entretanto, em alguns estudos, foi também observado ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

Ao contrário dos mióticos, este medicamento reduz a pressão intraocular com pouco ou nenhum efeito na acomodação ou no tamanho pupilar.

Portanto, as alterações da acuidade visual em decorrência de acomodação aumentada são incomuns; visão turva ou embaçada e cegueira noturna produzidas pelos mióticos não são evidentes. Além disso, em pacientes com catarata, a incapacidade de ver ao redor das opacidades lenticulares quando a pupila está contraída por mióticos é evitada. Quando o tratamento com mióticos for trocado por maleato de timolol, pode ser necessário avaliar a acuidade visual assim que os efeitos dos mióticos tiverem desaparecido.

Farmacologia Clínica

Mecanismo de ação

O maleato de timolol é um agente bloqueador não seletivo de receptor betadrenérgico, que não apresenta atividades simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora da membrana) significativas. O maleato de timolol combina-se de forma reversível com uma parte da membrana celular, o receptor betadrenérgico, inibindo assim a resposta biológica usual que ocorreria com o

estímulo desse receptor. Esse antagonismo competitivo específico bloqueia o estímulo dos receptores betadrenérgicos pelas catecolaminas, apresentando atividade de estímulo betadrenérgico (agonista), quer se originem de uma fonte endógena ou exógena. A reversão desse bloqueio pode ser conseguida pelo aumento da concentração do agonista, que irá restaurar a resposta biológica usual.

Farmacocinética

Os níveis séricos após a administração intraocular são baixos e nem sempre detectáveis. A ligação a proteínas é menor que 10%, sendo bem distribuído no humor aquaso. O início da redução da pressão intraocular após o uso da solução oftálmica de maleato de timolol pode geralmente ser detectado dentro de meia hora após dose única. O efeito máximo na redução da pressão intraocular para a solução oftálmica geralmente ocorre em 1-2 horas. A excreção ocorre por via renal (20%), sendo a meia-vida de eliminação de 2-4 horas. Insuficiência renal moderada não afeta a meia-vida do fármaco.

Em um estudo de concentração plasmática do fármaco realizado em seis indivíduos, determinou-se a exposição sistêmica ao timolol após administração de maleato de timolol 0,5% duas vezes ao dia. A média de concentração plasmática máxima após a administração matinal foi de 0,46 ng/mL e após administração vespertina foi de 0,35 ng/mL.

Farmacodinâmica

O bloqueio do receptor betadrenérgico reduz o débito cardíaco tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com doença cardíaca. Em pacientes com comprometimento grave da função miocárdica, o bloqueio do receptor betadrenérgico pode inibir o efeito estimulatório do sistema nervoso simpático, necessário para manter a função cardíaca adequada.

O bloqueio do receptor betadrenérgico dos brônquios e bronquíolos resulta em aumento da resistência das vias aéreas, decorrente da não reação da atividade parassimpática. Esse efeito em pacientes com asma ou outras condições broncoespásmicas é potencialmente perigoso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com:

- doença reativa das vias aéreas, asma brônquica (ou histórico de asma brônquica) ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;

- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outros medicamentos de uso tópico oftálmico, maleato de timolol pode ser absorvido sistemicamente. As mesmas reações adversas que podem ocorrer após a administração sistêmica de bloqueadores betadrenérgicos podem ocorrer após administração tópica.

Reações cardiorrespiratórias

A insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com maleato de timolol. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser observados para sinais de deterioração destas doenças, e a frequência do pulso deve ser verificada.

Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio cardíaco de 1º grau.

Reações respiratórias e cardíacas, inclusive morte por broncoespasmo de pacientes com asma, e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração de maleato de timolol

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), maleato de timolol deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

Problemas vasculares

Pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

Mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes com *diabetes mellitus*

Agentes bloqueadores betadrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente àqueles com diabetes instável) que estão recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Agentes bloqueadores betadrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Mascaramento da tireotoxicose

Agentes bloqueadores betadrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex. taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser gerenciados com cuidado para evitar a retirada abrupta do agente betadrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tiroide.

Anestesia cirúrgica

A necessidade ou conveniência da retirada de agentes bloqueadores betadrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores betadrenérgicos podem ser revertidos por doses suficientes de agonistas adrenérgicos (veja 10. Superdose).

Outros

Devido ao efeito potencial de betabloqueadores adrenérgicos na pressão sanguínea, o maleato de timolol deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência cerebrovascular.

Pacientes em tratamento com bloqueadores betadrenérgicos por via sistêmica e que estejam em tratamento com maleato de timolol devem ser observados quanto ao potencial efeito aditivo, seja na pressão intraocular ou nos conhecidos efeitos sistêmicos do bloqueio betadrenérgico. Não se recomenda o uso tópico de dois bloqueadores betadrenérgicos.

Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, o objetivo imediato do tratamento é reabrir o ângulo. Isso requer a constrição da pupila com um miótico. Maleato de timolol tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando maleato de timolol for utilizado para reduzir a pressão intraocular elevada de pacientes com glaucoma de ângulo fechado, deverá ser administrado em associação com um miótico e não isoladamente.

Houve relato de descolamento da coroide com a administração de terapia supressora do humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Este medicamento contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Portanto, maleato de timolol não deve ser aplicado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e devem ser recolocadas somente quinze minutos após a aplicação.

Risco de reação anafilática

Enquanto estiverem tomando betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou de reação anafilática grave a uma variedade de alérgenos podem ser mais responsivos às estimulações repetidas com tais alérgenos, tanto por estimulações acidentais, como para fins diagnósticos ou terapêuticos. Esses pacientes podem não responder a doses usuais de epinefrina utilizadas para tratar reações anafilactoides.

Gravidez e amamentação:
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não foi estudado na gravidez humana. O uso de maleato de timolol exige que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
O timolol é detectável no leite humano. Em razão do potencial para causar reações adversas graves em bebês, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o uso do medicamento, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.
Pacientes pediátricos
O uso de maleato de timolol não é recomendado em crianças abaixo de 2 anos de idade. Deve ser usado com cuidado no tratamento de crianças acima de 2 anos de idade.
A dose usual inicial é de uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s) a cada 12 horas.
Pacientes idosos
Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (a partir de 65 anos de idade).

Este medicamento pode causar doping.

Dirigir veículos ou operar máquinas: Existem efeitos adversos associados ao uso deste produto que podem afetar a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas (veja 9. Reações adversas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Embora maleato de timolol usado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foi relatada ocasionalmente midríase resultante da terapia concomitante com maleato de timolol e epinefrina.
Houve relato de bloqueio betadrenérgico sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento combinado com inibidores do CYP2D6 (como quinidina, SSRIs) e timolol.
É possível que ocorram efeitos aditivos e desenvolvimento de hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando maleato de timolol for administrado juntamente com um bloqueador beta-adrenérgicos por via oral, medicamentos depletores de catecolaminas, antiarrítmicos, parassimpatomiméticos ou agentes betabloqueadores.
O uso concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos, como maleato de timolol e antagonistas de cálcio, deve ser realizada com cautela devido a possíveis distúrbios da condução atrioventricular, falha no ventrículo esquerdo e hipotensão.
O uso concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos com digitálicos e antagonistas de cálcio pode resultar num prolongamento do tempo de condução atrioventricular.
Potencialização de betabloqueio (por exemplo, redução da frequência cardíaca) tem sido relatada durante tratamento combinado com quinidina e timolol, possivelmente porque a quinidina inibe o metabolismo do timolol por meio da enzima P450, CYP2D6.
Os betabloqueadores orais podem exacerbar a hipertensão de rebote, que pode ser provocada pela retirada da clonidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

Características físicas e organolépticas: solução incolor, límpida e livre de partículas.

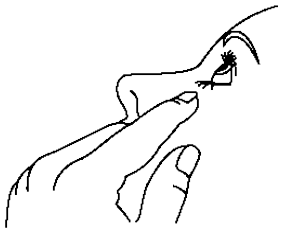
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Instruções de uso:
Não deixe que a ponta do frasco toque o(s) olho(s) ou as áreas ao redor do(s) olho(s). Ela pode ficar contaminada com bactérias que podem causar infecções oculares levando a lesões graves dos olhos, até mesmo perda da visão. A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.

1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, certifique-se de que o lacre de segurança está intacto. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.

2. Para abrir o frasco, gire a tampa. NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

3. Antes da aplicação, lave as mãos com água e sabão. Incline sua cabeça para trás e puxe levemente sua pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a sua pálpebra e o seu olho.

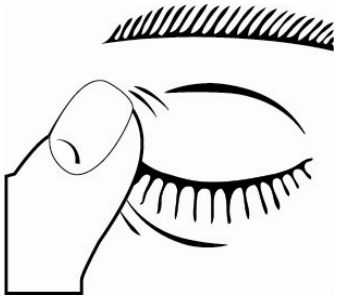


4. Inverta o frasco, pressionando-o levemente com o dedo polegar ou indicador, até que uma única gota seja dispensada no olho, como orientado pelo seu médico.

NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

5. Após o uso de maleato de timolol, pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter maleato de timolol no seu olho.



6. Repita os passos 3 a 5 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.

7. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que ela esteja tocando firmemente o frasco. Não aperte demais, pois você pode danificar o frasco e a tampa.

8. A ponta gotejadora foi projetada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta gotejadora.

9. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de maleato de timolol no frasco. Não se preocupe, pois foi adicionada uma quantidade extra do medicamento para que não faltasse nenhuma dose prescrita; portanto, não tente remover esse excesso do frasco.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial usual é uma gota de maleato de timolol 0,25% no(s) olho(s) afetado(s), 2 vezes ao dia.
Se a resposta clínica não for adequada, a posologia pode ser modificada para uma gota da solução a 0,5% no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia.

Em alguns pacientes, a redução da diminuição pressórica provocada pelo maleato de timolol pode requerer algumas semanas para ser alcançada; portanto, a avaliação da determinação da pressão ocular deve ser feita aproximadamente 4 semanas após o início do tratamento. Se a pressão intraocular se mantiver em níveis satisfatórios, muitos pacientes podem ser mantidos em um esquema terapêutico de dose única diária. Se o paciente estiver utilizando outro agente betabloqueador oftálmico tópico e for substituí-lo por maleato de timolol, deve descontinuar o outro agente e iniciar o tratamento com maleato de timolol no dia seguinte.

Quando o paciente estiver em uso de um único agente antiglaucomatoso, que não seja betabloqueador, e se opte por um agente betabloqueador, deve-se continuar com o agente que está sendo usado e acrescentar uma gota de maleato de timolol 0,25% em cada

olho afetado, duas vezes ao dia. No dia seguinte, interromper completamente o agente antiglaucomatoso previamente usado. Se for necessária uma posologia maior de maleato de timolol, substituir por uma solução 0,5% em cada olho afetado, duas vezes ao dia.

Uso pediátrico: a dose usual inicial é de uma gota de maleato de timolol 0,25% no(s) olho(s) cada 12 horas, em adição à outra medicação antiglaucomatosa. A posologia pode ser aumentada para uma gota da solução 0,5% no(s) olho(s) afetado(s) cada 12 horas, se necessário. O uso de maleato de timolol não é recomendado para prematuros ou recém-nascidos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Maleato de timolol é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com maleato de timolol ou outras formulações de maleato de timolol, tanto em estudos clínicos como após a comercialização do medicamento:

Sentidos: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo ardência e pontadas, visão turva, conjuntivite, secreção ocular aumentada, sensação de corpo estranho, coceira, dor, olho lacrimejante, blefarite, ceratite, diminuição da sensibilidade corneana, ressecamento dos olhos. Distúrbios visuais, incluindo alterações na refração (em alguns casos, decorrente da retirada da terapia miótica), diplopia, ptose, descolamento da coroide após cirurgia de filtração e zumbido no ouvido (veja 5. Advertências e precauções).

Cardiovasculares: bradicardia, arritmia, hipotensão, síncope, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, palpitação, parada cardíaca, edema, claudicação, fenômeno de Raynaud e mãos e pés frios.

Respiratório: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente), insuficiência respiratória, dispnéia, tosse e infecção respiratória superior.

Corpo como um todo: cefaleia, astenia, fadiga e dor torácica.

Pele: alopecia, erupção cutânea psoriasiforme ou exacerbação da psoríase.

Hipersensibilidade: sinais e sintomas de reações alérgicas, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, erupção cutânea localizada ou generalizada.

Sistema nervoso/psiquiátrico: tontura, depressão, insônia, pesadelos, perda da memória, agravamento dos sinais e sintomas de *Miastenia gravis* e parestesia.

Digestivo: náusea, diarreia, dispepsia, boca seca e dor abdominal.

Geniturinário: diminuição da libido, doença de Peyronie e disfunção sexual.

Imunológico: lúpus eritematoso sistêmico.

Músculo-esquelético: mialgia.

Efeitos adversos potenciais

Os efeitos adversos relatados na experiência clínica com o maleato de timolol oral sistêmico podem ser considerados efeitos adversos potenciais do maleato de timolol oftálmico.

Também foram relatados efeitos adversos cuja relação causal com a terapia com maleato de timolol não foi estabelecida: edema macular cistoide afácico, congestão nasal, anorexia, efeitos no SNC (por exemplo, alterações comportamentais, incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros distúrbios psíquicos), hipertensão, fibrose retroperitoneal e pseudopenfigoide.

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

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdosagem acidental com maleato de timolol que resultaram em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com os betabloqueadores, tais como tontura, cefaleia, dispneia, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e parada cardíaca (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:

(1) Lavagem gástrica: caso o medicamento tenha sido ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.

(2) Bradicardia sintomática: usar sulfato de atropina EV, na dose de 0,25 a 2 mg, para induzir bloqueio vagal. Se a bradicardia persistir, devese administrar cautelosamente cloridrato de isoproterenol endovenoso. Nos casos refratários, deve-se considerar o uso de marcapasso cardíaco.

(3) Hipotensão: usar agentes simpatomiméticos, tais como dopamina, dobutamina ou levarterenol. Há relatos de que, nos casos refratários, o uso de cloridrato de glucagon foi útil.

(4) Broncoespasmo: usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina.

(5) Insuficiência cardíaca aguda: deve-se instituir imediatamente a terapia convencional com digitálicos, diuréticos e oxigênio. Nos casos refratários, recomenda-se o uso de aminofilina intravenosa; há relatos de que, se necessária, a administração subsequente de cloridrato de glucagon é útil.

(6) Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau): usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0615
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera o folheto				Dados das alterações de folheto		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens do folheto**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/06/2022	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	10/06/2022	4281199/22-6	11010 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oftálmica 2,5 mg/mL (0,25%)
24/03/2022	1362714/22-4	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução oftálmica 2,5 mg/mL (0,25%)

maleato de timolol

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução Oftálmica
5 mg/ml (0,5 %)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

maleato de timolol
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
Solução oftálmica estéril a 0,5%. Frasco contendo 5 mL.

USO OFTÁLMICO - PARA APLICAÇÃO TÓPICA NO OLHO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução oftálmica 0,5% contém:
maleato de timolol..... 6,834 mg
(equivalente a 5 mg de timolol base)
Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Cada mL deste medicamento contém aproximadamente 30 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,17 mg de timolol base.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Maleato de timolol é indicado para a redução da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, reduziu a pressão intraocular de:
- Pacientes com hipertensão ocular;
- Pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto;
- Pacientes afácicos com glaucoma;
- Alguns pacientes com glaucoma secundário;
- Pacientes com ângulos estreitos e histórico de fechamento de ângulo estreito espontâneo ou induzido iatrogenicamente no olho contralateral, no qual é necessária a redução da pressão intraocular (veja item “5. Advertências e precauções”).

Este medicamento também é indicado como terapia concomitante para pacientes com glaucoma pediátrico inadequadamente controlado com outra terapia antiglaucomatosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudos clínicos, maleato de timolol geralmente foi eficaz em mais pacientes e produziu efeitos adversos menos graves e em menor quantidade que a pilocarpina ou a epinefrina.
A exemplo do que ocorre com o uso de outros medicamentos antiglaucomatosos, foi relatada diminuição da resposta a maleato de timolol por alguns pacientes após tratamento prolongado. Contudo, em estudos clínicos, nos quais 164 pacientes foram observados durante pelo menos três anos, não foi registrada diferença significativa na pressão intraocular média após a estabilização inicial.
Maleato de timolol também foi administrado a pacientes com glaucoma que usavam lentes de contato duras convencionais e foi, geralmente, bem tolerado.
Maleato de timolol não foi estudado em pacientes que utilizam lentes feitas de materiais diferentes do polimetilmetacrilato.
Em estudos multiclínicos controlados, incluindo pacientes com pressões intraoculares não tratadas > 22 mmHg, maleato de timolol 0,25% ou 0,5%, administrado duas vezes ao dia, causou maior redução da pressão intraocular do que a administração de solução de pilocarpina a 1%, 2%, 3% ou 4%, 4 vezes ao dia, ou de solução de cloridrato de epinefrina a 0,5%, 1% ou 2%, administrada duas vezes ao dia.
Nos estudos multiclínicos que compararam maleato de timolol com a pilocarpina, 61% dos pacientes tratados com maleato de timolol apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22 mmHg em comparação com 32% dos pacientes tratados com a pilocarpina.
Para os pacientes que completaram esses estudos, a redução média da pressão no final do estudo, em relação ao período pré-tratamento, foi de 30,7% para os pacientes tratados com maleato de timolol e de 21,7% para os pacientes tratados com pilocarpina.
Nos estudos multiclínicos que compararam o maleato de timolol com a epinefrina, 69% dos pacientes tratados com maleato de timolol apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22 mmHg em comparação com 42% dos pacientes tratados com epinefrina. Para os pacientes que completaram esses estudos, a redução média da pressão ao final do estudo em relação ao período

pré-tratamento, foi de 33,2% para os pacientes tratados com maleato de timolol e de 28,1% para os pacientes tratados com epinefrina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Maleato de timolol reduz as pressões intraoculares elevadas e normal, associadas ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um fator de risco importante na patogênese da perda do campo visual glaucomatoso. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de lesão ao nervo óptico.

A ação do maleato de timolol geralmente tem início rápido, ocorrendo aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho. A redução máxima da pressão intraocular ocorre no período de uma a duas horas. Uma redução significativa é mantida por até 24 horas com maleato de timolol solução oftálmica 0,25% ou 0,5%. A duração prolongada dessa ação permite o controle da pressão intraocular durante as horas normais de sono. Repetidas observações, no decorrer do período de três anos, indicam que o efeito redutor da pressão intraocular do maleato de timolol é bem mantido.

O mecanismo exato da ação redutora da pressão intraocular do maleato de timolol ainda não está claramente estabelecido, embora um estudo com fluoresceína e estudos tonográficos indiquem que sua ação predominante possa estar relacionada à redução na formação do humor aquoso.

Entretanto, em alguns estudos, foi também observado ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

Ao contrário dos mióticos, este medicamento reduz a pressão intraocular com pouco ou nenhum efeito na acomodação ou no tamanho pupilar.

Portanto, as alterações da acuidade visual em decorrência de acomodação aumentada são incomuns; visão turva ou embaçada e cegueira noturna produzidas pelos mióticos não são evidentes. Além disso, em pacientes com catarata, a incapacidade de ver ao redor das opacidades lenticulares quando a pupila está contraída por mióticos é evitada. Quando o tratamento com mióticos for trocado por maleato de timolol, pode ser necessário avaliar a acuidade visual assim que os efeitos dos mióticos tiverem desaparecido.

Farmacologia Clínica

Mecanismo de ação

O maleato de timolol é um agente bloqueador não seletivo de receptor beta-adrenérgico, que não apresenta atividades simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora da membrana) significativas. O maleato de timolol combina-se de forma reversível com uma parte da membrana celular, o receptor beta-adrenérgico, inibindo assim a resposta biológica usual que ocorreria com o

estímulo desse receptor. Esse antagonismo competitivo específico bloqueia o estímulo dos receptores beta-adrenérgicos pelas catecolaminas, apresentando atividade de estímulo beta-adrenérgico (agonista), quer se originem de uma fonte endógena ou exógena. A reversão desse bloqueio pode ser conseguida pelo aumento da concentração do agonista, que irá restaurar a resposta biológica usual.

Farmacocinética

Em um estudo de concentração plasmática do fármaco realizado em seis indivíduos, determinou-se a exposição sistêmica ao timolol após administração de maleato de timolol 0,5% duas vezes ao dia. A média de concentração plasmática máxima após a administração matinal foi de 0,46 ng/mL e após administração vespertina foi de 0,35 ng/mL.

Farmacodinâmica

O bloqueio do receptor beta-adrenérgico reduz o débito cardíaco tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com doença cardíaca. Em pacientes com comprometimento grave da função miocárdica, o bloqueio do receptor beta-adrenérgico pode inibir o efeito estimulatório do sistema nervoso simpático, necessário para manter a função cardíaca adequada.

O bloqueio do receptor beta-adrenérgico dos brônquios e bronquíolos resulta em aumento da resistência das vias aéreas, decorrente da não reação da atividade parassimpática. Esse efeito em pacientes com asma ou outras condições broncoespásmicas é potencialmente perigoso.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com:

- Doença reativa das vias aéreas, asma brônquica (ou histórico de asma brônquica) ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- Bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outros medicamentos de uso tópico oftálmico, maleato de timolol pode ser absorvido sistemicamente. As mesmas reações adversas que podem ocorrer após a administração sistêmica de bloqueadores beta-adrenérgicos podem ocorrer após administração tópica.

Reações cardiorrespiratórias

A insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com maleato de timolol. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser observados para sinais de deterioração destas doenças, e a frequência do pulso deve ser verificada.

Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio cardíaco de 1º grau.

Reações respiratórias e cardíacas, inclusive morte por broncoespasmo de pacientes com asma, e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração de maleato de timolol.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), maleato de timolol deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

Problemas vasculares

Pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

Mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes com *diabetes mellitus*

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente àqueles com diabetes instável) que estão recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Mascaramento da tireotoxicose

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex. taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser gerenciados com cuidado para evitar a retirada abrupta do agente beta-adrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tiroide.

Anestesia cirúrgica

A necessidade ou conveniência da retirada de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser revertidos por doses suficientes de agonistas adrenérgicos (veja item “10. Superdose”).

Outros

Pacientes em tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos por via sistêmica e que estejam em tratamento com maleato de timolol devem ser observados quanto ao potencial efeito aditivo, seja na pressão intraocular ou nos conhecidos efeitos sistêmicos do bloqueio beta-adrenérgico. Não se recomenda o uso tópico de dois bloqueadores beta-adrenérgicos.

Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, o objetivo imediato do tratamento é reabrir o ângulo. Isso requer a constrição da pupila com um miótico. Maleato de timolol tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando maleato de timolol for utilizado para reduzir a pressão intraocular elevada de pacientes com glaucoma de ângulo fechado, deverá ser administrado em associação com um miótico e não isoladamente.

Houve relato de descolamento da coroide com a administração de terapia supressora do humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Este medicamento contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Portanto, maleato de timolol não deve ser aplicado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e devem ser recolocadas somente quinze minutos após a aplicação.

Risco de reação anafilática

Enquanto estiverem tomando betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou de reação anafilática grave a uma variedade de alérgenos podem ser mais responsivos às estimulações repetidas com tais alérgenos, tanto por estimulações acidentais, como para fins diagnósticos ou terapêuticos Esses pacientes podem não responder a doses usuais de epinefrina utilizadas para tratar reações anafilactoides.

Gravidez e amamentação:

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não foi estudado na gravidez humana. O uso de maleato de timolol exige que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
O timolol é detectável no leite humano. Em razão do potencial para causar reações adversas graves em bebês, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o uso do medicamento, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.
Pacientes pediátricos
O uso de maleato de timolol não é recomendado em crianças abaixo de 2 anos de idade. Deve ser usado com cuidado no tratamento de crianças acima de 2 anos de idade.
A dose usual inicial é de uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s) a cada 12 horas.
Pacientes idosos
Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (a partir de 65 anos de idade).

Este medicamento pode causar doping.

Dirigir veículos e operar máquinas: existem efeitos adversos associados ao uso deste produto que podem afetar a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas (veja item "9. Reações adversas").

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Embora maleato de timolol usado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foi relatada ocasionalmente midríase resultante da terapia concomitante com maleato de timolol e epinefrina.
Houve relato de bloqueio beta-adrenérgico sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento combinado com inibidores do CYP2D6 (como quinidina, SSRIs) e timolol.
É possível que ocorram efeitos aditivos e desenvolvimento de hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando maleato de timolol for administrado juntamente com um bloqueador dos canais de cálcio oral, medicamentos depletores de catecolaminas, antiarrítmicos, parassimpatomiméticos ou agentes betabloqueadores.
Os betabloqueadores orais podem exacerbar a hipertensão de rebote, que pode ser provocada pela retirada da clonidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

Características físicas e organolépticas: solução incolor, límpida e livre de partículas.

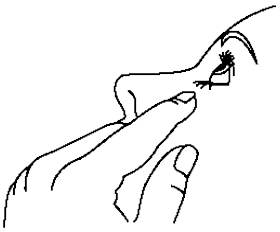
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Instruções de uso:
Não deixe que a ponta do frasco toque o(s) olho(s) ou as áreas ao redor do(s) olho(s). Ela pode ficar contaminada com bactérias que podem causar infecções oculares levando a lesões graves dos olhos, até mesmo perda da visão. A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.

1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, certifique-se de que o lacre de segurança está intacto. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.

2. Para abrir o frasco, gire a tampa. NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

3. Incline sua cabeça para trás e puxe levemente sua pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a sua pálpebra e o seu olho.



4. Inverta o frasco, pressionando-o levemente com o dedo polegar ou indicador, até que uma única gota seja dispensada no olho, como orientado pelo seu médico.

NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

5. Após o uso de maleato de timolol, pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter maleato de timolol no seu olho.



NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

6. Repita os passos 3 e 4 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.

7. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que ela esteja tocando firmemente o frasco. Não aperte demais, pois você pode danificar o frasco e a tampa.

8. A ponta gotejadora foi projetada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta gotejadora.

9. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de maleato de timolol no frasco. Não se preocupe, pois foi adicionada uma quantidade extra do medicamento para que não faltasse nenhuma dose prescrita; portanto, não tente remover esse excesso do frasco.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial usual é uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s), 2 vezes ao dia.

Se necessário, pode ser instituída terapia concomitante com outros agentes redutores da pressão intraocular e maleato de timolol. O uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos não é recomendado (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em alguns pacientes, a redução da pressão intraocular provocada pelo maleato de timolol pode requerer algumas semanas para se estabilizar; portanto, a avaliação da resposta deverá incluir a determinação da pressão intraocular após aproximadamente 4 semanas de tratamento com maleato de timolol. Se a pressão intraocular se mantiver em níveis satisfatórios, muitos pacientes podem ser colocados em um esquema terapêutico de dose única diária.

Quando se utiliza a oclusão nasolacrimal ou se fecha as pálpebras, durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isto pode resultar num aumento da atividade local.

Como transferir pacientes de outras terapias

Quando um paciente é transferido de uma terapia com outro agente betabloqueador oftálmico tópico, esse agente deve ser interrompido após a dose diária e a terapia com maleato de timolol deve ser iniciada no dia seguinte, com uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.

Quando um paciente é transferido de uma monoterapia com agente antiglaucomatoso que não seja um betabloqueador, deve-se continuar o uso do medicamento e acrescentar uma gota de maleato de timolol em cada olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. No dia seguinte, interrompa completamente o agente antiglaucomatoso previamente usado e continue com maleato de timolol.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Maleato de timolol é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com maleato de timolol ou outras formulações de maleato de timolol, tanto em estudos clínicos como após a comercialização do medicamento:

Sentidos: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo queimação e pontadas, conjuntivite, blefarite, ceratite, diminuição da sensibilidade corneana, ressecamento dos olhos. Distúrbios visuais, incluindo alterações na refração (em alguns casos, decorrente da retirada da terapia miótica), diplopia, ptose, descolamento da coroide após cirurgia de filtração e zumbido no ouvido (veja 5. Advertências e precauções).

Cardiovasculares: bradicardia, arritmia, hipotensão, síncope, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, palpitação, parada cardíaca, edema, claudicação, fenômeno de Raynaud e mãos e pés frios.

Respiratório: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença bronco espástica preexistente), insuficiência respiratória, dispneia e tosse.

Corpo como um todo: cefaleia, astenia, fadiga e dor torácica.

Pele: alopecia, erupção cutânea psoriasiforme ou exacerbação da psoríase.

Hipersensibilidade: sinais e sintomas de reações alérgicas, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, erupção cutânea localizada ou generalizada.

Sistema nervoso/psiquiátrico: tontura, depressão, insônia, pesadelos, perda da memória, agravamento dos sinais e sintomas de *Miastenia gravis* e parestesia.

Digestivo: náusea, diarreia, dispepsia, boca seca e dor abdominal.

Geniturinário: diminuição da libido, doença de Peyronie e disfunção sexual.

Imunológico: lúpus eritematoso sistêmico.

Musculoesquelético: mialgia.

Efeitos adversos potenciais

Os efeitos adversos relatados na experiência clínica com o maleato de timolol oral sistêmico podem ser considerados efeitos adversos potenciais do maleato de timolol oftálmico.

Também foram relatados efeitos adversos cuja relação causal com a terapia com maleato de timolol não foi estabelecida: edema macular cistoide afácico, congestão nasal, anorexia, efeitos no SNC (por exemplo, alterações comportamentais, incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros distúrbios psíquicos), hipertensão, fibrose retroperitoneal e pseudopenfigoide.

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

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdosagem acidental com maleato de timolol que resultaram em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com os betabloqueadores, tais como tontura, cefaleia, dispneia, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:

(1) Lavagem gástrica: caso o medicamento tenha sido ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.

(2) Bradicardia sintomática: usar sulfato de atropina EV, na dose de 0,25 a 2 mg, para induzir bloqueio vagal. Se a bradicardia persistir, devese administrar cautelosamente cloridrato de isoproterenol endovenoso. Nos casos refratários, deve-se considerar o uso de marcapasso cardíaco.

(3) Hipotensão: usar agentes simpatomiméticos, tais como dopamina, dobutamina ou levarterenol. Há relatos de que, nos casos refratários, o uso de cloridrato de glucagon foi útil.

(4) Broncoespasmo: usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina.

(5) Insuficiência cardíaca aguda: deve-se instituir imediatamente a terapia convencional com digitálicos, diuréticos e oxigênio. Nos casos refratários, recomenda-se o uso de aminofilina intravenosa; há relatos de que, se necessária, a administração subsequente de cloridrato de glucagon é útil.

(6) Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau): usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0615
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/06/2022	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no bulário - RDC 60/12	10/06/2022	4281199/22-6	11010 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Oftálmica 5 mg (0,5%)
10/08/2021	3132121/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Oftálmica 5 mg (0,5%)
28/05/2019	0474479/19-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2018	1198990/18-4	1959 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	28/01/2019	**VP** III – DIZERES LEGAIS **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Oftálmica 5 mg/ml (0,5%)
29/09/2014	0810355/14-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução Oftálmica 5 mg/ml (0,5%)

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MALEATO DE TIMOLOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	**CNPJ**	60.659.463/0029-92	**Autorização**	1.00.573-9
Processo	25351.849532/2018-26	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	28/01/2019
Nome Comercial	MALEATO DE TIMOLOL	**Registro**	105730615	**Vencimento do registro**	04/2028
Princípio Ativo	MALEATO DE TIMOLOL			**Medicamento de referência**	TIMOPTOL
Classe Terapêutica	ANTIGLAUCOMATOSOS			**ATC**	ANTIGLAUCOMATOSO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5,0 MG/ML SOL OF CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1057306150017	SOLUÇAO OFTALMICA	28/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	MALEATO DE TIMOLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco gotejador de plástico opaco • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	OFTALMOLOGICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	2,5 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1057306150025	SOLUÇAO OFTALMICA	28/01/2019	24 meses

Princípio Ativo	MALEATO DE TIMOLOL
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Frasco gotejador de plástico opaco • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. **CNPJ:** - 60.659.463/0030-26 **Endereço:** CABO DE SANTO AGOSTINHO - PE - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS SA **CNPJ:** - 60.659.463/0031-07 **Endereço:** SÃO PAULO - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	OFTALMOLOGICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

topiramato

Bula para profissional de saúde

Comprimido revestido

25 mg / 50 mg / 100 mg

Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

topiramato
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 25, 50 ou 100 mg: embalagens contendo 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
topiramato..... 25 mg
excipientes*..... q.s.p. 1 comprimido revestido
*Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, copovidona, amidoglicolato de sódio, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 50 ou 100 mg contém:
topiramato..... 50 mg ou 100 mg
excipientes*..... q.s.p 1 comprimido revestido
*Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, copovidona, amidoglicolato de sódio, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O topiramato é indicado em monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia.
O topiramato é indicado, para adultos e crianças, como adjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias.
O topiramato é indicado, também, para adultos e crianças como tratamento adjuvante das crises associadas à Síndrome de *Lennox-Gastaut*.
O topiramato é indicado, em adultos, como tratamento profilático da enxaqueca. O uso de topiramato para o tratamento agudo da enxaqueca não foi estudado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos clínicos em epilepsia
Os resultados de experimentações clínicas controladas estabeleceram a eficácia de topiramato como monoterapia para adultos e crianças (de 6 anos de idade ou mais velhos) com epilepsia, terapia adjuvante em adultos e pacientes pediátricos de 2 a 16 anos com crises epilépticas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, e nos pacientes com 2 anos de idade e mais velhos com crises associadas com a Síndrome de *Lennox-Gastaut*.

Monoterapia
A efetividade do topiramato como monoterapia em adultos e em crianças de 6 anos de idade e mais velhos com epilepsia recentemente diagnosticada foi estabelecida em 4 estudos randomizados, duplo-cegos e de grupos paralelos. O estudo EPMN-106 foi conduzido em 487 pacientes (6 a 83 anos de idade) que tiveram um diagnóstico novo de epilepsia (de início parcial ou generalizado) ou um diagnóstico de epilepsia recorrente enquanto não estavam fazendo uso de drogas antiepiléticas (AEDs). Os pacientes foram randomizados para receber o topiramato 50 mg/dia ou o topiramato 400 mg/dia. Os pacientes permaneceram na fase duplo-cego até apresentarem a primeira crise parcial ou crise tônico-clônica generalizada, até o término da fase de duplo-cego 6 meses após a randomização do último paciente, ou até a retirada por razões específicas do protocolo. A avaliação primária de eficácia foi baseada na comparação entre grupos de dose do topiramato com respeito ao tempo para a primeira crise parcial ou crise generalizada tônico-clônica durante a fase duplo-cego. A comparação das curvas da sobrevida de *Kaplan-Meier* do tempo para a primeira crise favoreceu o topiramato 400 mg/dia sobre o topiramato 50 mg/dia (p = 0,0002, teste *log-rank*). A separação entre os grupos em favor do grupo de

maior dose ocorreu precocemente na fase de titulação e foi estatisticamente significativa tão precocemente quanto duas semanas pós-randomização (p = 0,046), quando, seguindo a programação semanal de titulação, os pacientes no grupo de maior dose alcançaram uma dose máxima do topiramato de 100 mg/dia. O grupo de maior dose também foi superior ao grupo com menor dose com respeito à proporção dos pacientes que permaneceram sem crise convulsiva, baseado nas estimativas de *Kaplan-Meier*, para um mínimo de 6 meses da terapia (82,9% contra 71,4%; p = 0,005), e para um mínimo de 1 ano da terapia (75,7% contra 58,8%; p = 0,001). A relação das taxas de risco para tempo até a primeira crise convulsiva foi 0,516 (intervalo de confiança de 95%, 0,364 a 0,733). Os efeitos do tratamento com respeito ao tempo até a primeira crise convulsiva foram consistentes ao longo dos vários subgrupos definidos pela idade, sexo, região geográfica, peso corpóreo basal, tipo de crise convulsiva basal, tempo desde o diagnóstico e uso de drogas antiepilépticas na linha de base.
No estudo YI, estudo de centro único, pacientes com idades de 15-63 anos com crise convulsiva refratária parcial (n = 48) foram convertidos de seu tratamento prévio para monoterapia com topiramato 100 mg/dia ou 1.000 mg/dia. O grupo de dose alta foi estatisticamente superior ao grupo de dose baixa para as variáveis de eficácia. 54% dos pacientes de alta dose conseguiram monoterapia comparado a 17% do grupo de baixa dose com a diferença entre as doses sendo estatisticamente significativa (p = 0,005). O tempo médio de retirada foi significativamente maior no grupo de alta dose (p = 0,002). As avaliações globais do investigador e do paciente da resposta clínica favoreceram estatisticamente o grupo de alta dose ($p \leq 0,002$).
No estudo EPMN-104, pacientes adultos e pediátricos (de idades 6-85 anos) com epilepsia recentemente diagnosticada (n = 252) foram randomizados em grupos de baixas doses (25 ou 50 mg/dia) ou altas doses (200 ou 500 mg/dia) baseado em seu peso corpóreo. No geral, 54% dos pacientes do grupo de alta dose e 39% dos pacientes de baixa dose relataram estar sem crise convulsiva durante a fase duplo-cego (p = 0,022). O grupo de alta dose também foi superior ao grupo de baixa dose com respeito à distribuição de frequência das crises convulsivas (p = 0,008) e à diferença no tempo até a primeira crise convulsiva através de três concentrações plasmáticas estratificadas do topiramato (p = 0,015).
No estudo EPMN-105, os pacientes com idade de 6-84 anos com epilepsia recentemente diagnosticada (n = 613) foram randomizados para receber 100 ou 200 mg/dia de topiramato ou do tratamento antiepiléptico padrão (carbamazepina ou valproato). O topiramato foi tão eficaz quanto a carbamazepina ou o valproato na redução das crises convulsivas nestes pacientes; os intervalos de confiança de 95% para a diferença entre os dois grupos do tratamento foram estreitos e incluíram zero, indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os dois grupos de tratamento foram também comparáveis em relação a toda utilidade clínica e desfechos de eficácia incluindo tempo de retirada, proporção de pacientes livres de crises convulsivas e tempo até a primeira crise convulsiva.
Pacientes (n = 207; 32 com idade ≤ 16 anos) que completaram a fase duplo-cego do estudo YI e EPMN-104 foram inseridos na extensão a longo prazo do estudo com a maioria dos pacientes recebendo topiramato por 2 a 5 anos. Nestes estudos, a eficácia mantida foi demonstrada com administração a longo prazo de topiramato como monoterapia. Não houve mudança significativa na dose durante o período de extensão e nenhuma indicação que a efetividade da monoterapia de topiramato diminuiu com exposição continuada.

Terapia com adição de topiramato
Estudo controlado em pacientes com Crises Convulsivas de Início Parcial

- Adultos com Crises Convulsivas de Início Parcial
A eficácia do topiramato como um tratamento adicional para adultos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em seis estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, os dois comparando diversas doses do topiramato e do placebo e quatro comparando uma única dose com placebo em pacientes com um histórico de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária dessas crises.
Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) em adição aos comprimidos de topiramato ou placebo. Em cada estudo, os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus concomitantes AEDs durante a fase basal que durou entre 4 e 12 semanas. Os pacientes que experimentaram um número mínimo pré-especificado de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal (12 crises convulsivas para a fase 12 semanas, 8 para a fase basal 8 semanas, ou 3 para a fase basal de 4 semanas) foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou a uma dose específica de topiramato comprimidos além do seu outro antiepiléptico. Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cego do tratamento. Em cinco dos seis estudos, os pacientes receberam a droga ativa começando com 100 mg por dia; a dose foi então aumentada por incrementos de 100 ou 200 mg/dia semanalmente ou semanas alternadas até que a dose determinada fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. No sexto estudo (119), doses iniciais de 25 ou 50 mg/dia do topiramato foram seguidas por aumentos semanais respectivos de 25 ou 50 mg/dia até que a dose alvo de 200 mg/dia fosse atingida. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 4, 8 ou 12 semanas de estabilização. Os números de pacientes randomizados para cada dose, e as doses medianas e médias reais de estabilização são mostradas na Tabela 1.

- Pacientes Pediátricos com idade de 2-16 anos com Crises Convulsivas de Início Parcial
A efetividade do topiramato como um tratamento adjuvante para pacientes pediátricos de 2-16 anos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando topiramato e o placebo nos pacientes com uma historia de crises convulsivas de início parcial com ou sem generalização secundária dessas crises.
Foi permitido aos pacientes deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além dos comprimidos de topiramato ou placebo. Neste estudo, os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante a fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram ao menos seis crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato comprimidos em adição a suas outras AEDs.
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cego do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 25 ou 50 mg por dia; a dose foi então aumentada em 25 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 125, 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização.

Estudo controlado em pacientes com Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária
A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária nos pacientes de 2 anos de idade ou mais velhos foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dosagem do topiramato e do placebo.
Foi permitido aos pacientes deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além do topiramato ou placebo. Os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante uma fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram pelo menos três crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato além do(s) seu(s) outro(s) AED(s).
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 50 mg por dia por quatro semanas; a dose foi então aumentada em 50 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg por dia fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 12 semanas de estabilização.

Estudos controlados em pacientes com Síndrome de *Lennox-Gastaut*
A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crises associadas com a Síndrome de *Lennox-Gastaut* foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dose do topiramato com o placebo em pacientes de dois anos de idade ou mais velhos.
Foi permitido aos pacientes deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além de topiramato ou placebo. Pacientes que haviam apresentado pelo menos 60 crises por mês antes de iniciarem o estudo foram estabilizados em doses ótimas de seus AEDs concomitantes durante a fase basal de quatro semanas. Acabando a fase basal, os pacientes foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato além de suas outras AED(s).
A droga ativa foi titulada começando a 1 mg/kg/dia por semana; a dose foi então aumentada para 3 mg/kg/dia por uma semana e depois para 6 mg/kg/dia. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização. As medidas preliminares de efetividade foram a redução da porcentagem de *drop attack* (queda brusca sem perda de consciência) e uma avaliação global parental da severidade da crise convulsiva.
Em todos os estudos com adição de topiramato (*add-on),* foi medida a redução na taxa de crise convulsiva da condição basal durante a fase duplo-cego. As reduções percentuais medianas nas taxas de crise convulsiva e as taxas de respondedores (fração dos pacientes com ao menos uma redução de 50%) por grupo de tratamento para cada estudo são mostradas abaixo na Tabela 1. Como descrito acima, uma melhora global na severidade da crise convulsiva foi avaliada também nos estudos em *Lennox-Gastaut*.

Tabela 1: Resultados de Eficácia em estudo duplo-cego, placebo-controlado, *add-on* de crises epilépticas

Protocolo	Resultado de Eficácia	Placebo	**Dose alvo de topiramato (mg/dia)**					
			200	400	600	800	1.000	≈6 mg/kg/dia*
Crise Convulsiva de Início Parcial								
Estudo em Adultos								

YD	n	45	45	45	46	-	-	--
	% Redução Mediana	11,6	27,2[a]	47,5[b]	44,7[c]	-	-	--
	% Respondedores	18	24	44[d]	46[d]	-	-	--
YE	n	47	-	-	48	48	47	--
	% Redução Mediana	1,7	-	-	40,8[c]	41,0[c]	36[c]	--
	% Respondedores	9	-	-	40[c]	41[c]	36[d]	--
Y1	n	24	-	23	-	-	-	--
	% Redução Mediana	1,1	-	40,7[e]	-	-	-	--
	% Respondedores	8	-	35[d]	-	-	-	--
Y2	n	30	-	-	30	-	-	--
	% Redução Mediana	-12,2	-	-	46,4[f]	-	-	--
	% Respondedores	10	-	-	47[c]	-	-	--
Y3	n	28	-	-	-	28	-	--
	% Redução Mediana	-20,6	-	-	-	24,3[c]	-	--
	% Respondedores	0	-	-	-	43[c]	-	--
119	n	91	168	-	-	-	-	--
	% Redução Mediana	20,0	44,2[c]	-	-	-	-	--
	% Respondedores	24	45[c]	-	-	-	-	--
Estudos em pacientes pediátricos								
YP	n	45	-	-	-	-	-	41
	% Redução Mediana	10,5	-	-	-	-	-	33,1[d]
	% Respondedores	20	-	-	-	-	-	39
Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária[h]								
YTC	n	40	-	-	-	-	-	39
	% Redução Mediana	9	-	-	-	-	-	56,7[d]
	% Respondedores	20	-	-	-	-	-	56[c]
Síndrome *de Lennox-Gastaut*[i]								
YL	n	49	-	-	-	-	-	46
	% Redução Mediana	-5,1	-	-	-	-	-	14,8[d]
	% Respondedores	14	-	-	-	-	-	28[g]
	Melhora na severidade das crises [j]	28	-	-	-	-	-	52[d]

Comparação com o placebo: [a] p = 0,080; [b] p ≤ 0,010; [c] p ≤ 0,001; [d] p ≤ 0,050; [e] p = 0,065; [f] p ≤ 0 ,005; [g] p = 0,071;
[h] % Redução Mediana e % respondedores são relatadas por crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária;
[i] % Redução Mediana e % respondedores são relatadas para *drop attack*, por exemplo, crise tônica ou atônica;
[j] Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora mínima, muita ou muito melhor a partir da linha de base;
* Para os protocolos YP e o YTC, doses alvo especificadas no protocolo (< 9,3 mg/kg/dia) foram baseados no peso do paciente para aproximar a 6 mg/kg por dia, esta dose corresponde à dose em mg/dia de 125, 175, 225 e 400 mg/dia.

As análises do subconjunto da eficácia antiepiléptica do topiramato nestes estudos não mostraram diferença em função do gênero, etnia, idade, taxa basal de crise convulsiva, ou do antiepiléptico concomitante.

Estudos clínicos em enxaqueca

O programa de desenvolvimento clínico para avaliar a eficácia de topiramato na profilaxia da enxaqueca incluiu dois estudos pivotais, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos conduzidos na América do Norte (MIGR-001 e MIGR-002). O desfecho primário de eficácia foi a redução de frequência de cefaleias na enxaqueca, medida pela mudança em 4 semanas da porcentagem de enxaqueca da fase basal para a fase de tratamento duplo-cego em cada grupo de tratamento com topiramato comparado ao placebo na população com intenção de tratamento (ITT).

Os resultados conjuntos dos dois estudos pivotais para avaliar doses de topiramato 50 (n = 233), 100 (n = 244) e 200 mg/dia (n = 228), mostraram uma redução percentual mediana no período de enxaqueca médio mensalmente medido de 35%, 51% e 49%, respectivamente, comparado a 21% para o grupo placebo (n = 229). As doses de 100 e 200 mg/dia de topiramato foram estatisticamente melhores do que o placebo. De maneira especial, 27% dos pacientes que receberam topiramato 100 mg/dia atingiram uma redução de pelo menos 75% na frequência de enxaquecas, enquanto que 52% atingiram pelo menos 50% de redução.

Um estudo adicional de suporte, MIGR-003, demonstrou que topiramato 100 mg/dia foi comparável em termos de eficácia ao propranolol 160 mg/dia. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no desfecho primário de eficácia.

Referências

1. EPMN-104: Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology 2003; 60:196-202.
2. EPMN-105: Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand 2003; 107:165-75.
3. EPMN-106: Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand 2005; 112:214-22.
4. YI: Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. Epilepsia 1997; 38:294-300.
5. YP: Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Neurology 1999; 52:1338-44.
6. YTC: Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology 1999; 52:1330-7.
7. YL: Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 1999; 52:1882-7.
8. YD: Faught E, Wilder BJ, Ramsey RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1684-90.
9. YE: Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1678-83.
10. EPAJ-119: Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatment resistant partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2002; 106(4):183-9.
11. Y1: Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory epilepsy. Epilepsy Res 1996; 25:217-24.
12. Y2: Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia 1996; 37:763-8.
13. Y3: Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 1996; 37:539-43.
14. MIGR-001: Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61(4); 490-5.
15. MIGR-002: Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(8):965-73.
16. MIGR-003: Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251(8):943-50.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

Em comparação ao perfil farmacocinético de outras drogas antiepilépticas, o topiramato apresenta uma meia-vida longa, farmacocinética linear, depuração predominantemente renal, ausência de ligação significante a proteínas plasmáticas e de metabólitos ativos clinicamente significantes.

O topiramato não é um indutor potente de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos, pode ser administrado com ou sem alimentos e não requer monitorização de rotina de níveis plasmáticos. Em estudos clínicos, não houve relação consistente entre concentrações plasmáticas e eficácia ou eventos adversos.

Absorção
O topiramato é rapidamente e bem absorvido. Após a administração oral de 100 mg de topiramato a voluntários sadios, o pico médio de concentração plasmática ($C_{máx}$) foi de 1,5 µg/mL, obtido num período de 2 a 3 horas ($T_{máx}$). Com base na recuperação da radioatividade na urina, a extensão média de absorção de uma dose oral de 100 mg de topiramato marcado com ^{14}C foi de, no mínimo, 81%. A biodisponibilidade do topiramato não é afetada de forma clinicamente significante pela ingestão de alimentos.

Distribuição
A ligação de topiramato às proteínas plasmáticas é, em geral, de 13 a 17%. Observa-se baixa capacidade de ligação do topiramato aos eritrócitos, saturável em concentrações plasmáticas acima de 4 µg/mL. O volume de distribuição variou de forma inversamente proporcional à dose. A média do volume de distribuição aparente foi de 0,80 a 0,55 L/kg, para uma única dose entre 100 a 1.200 mg. Um efeito do gênero sobre o volume de distribuição foi detectado, com valores em mulheres cerca de 50% dos obtidos em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem de gordura corpórea em pacientes do sexo feminino, sem consequência clínica.

Biotransformação
Em voluntários sadios, o topiramato não sofre biotransformação extensa (aproximadamente 20%). É biotransformado em até 50% em uso adicional com indutores reconhecidos de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos. Seis metabólitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glicuronidação, foram identificados, caracterizados e isolados no plasma, urina e fezes de humanos. Cada metabólito representa menos de 3% da radioatividade total excretada após a administração do topiramato marcado com ^{14}C. Dois metabólitos, que conservam a maior parte da estrutura química do topiramato, foram testados e apresentaram pouca ou nenhuma atividade anticonvulsivante.

Eliminação
Em humanos, a principal via de eliminação do topiramato inalterado e de seus metabólitos é a renal (no mínimo 81% da dose). Aproximadamente 66% de uma dose de topiramato marcado com ^{14}C foi excretada inalterada na urina, em quatro dias. Após a administração de doses de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, a depuração renal média foi de aproximadamente 18 mL/min e 17 mL/min, respectivamente. Há evidência de reabsorção tubular renal do topiramato. Este achado é comprovado por estudos conduzidos em ratos, onde o topiramato foi associado à probenecida, tendo sido observado um aumento significante da depuração renal do topiramato.
De modo geral, a depuração plasmática do topiramato em humanos é de aproximadamente 20 a 30 mL/min, após a administração oral.
O topiramato apresenta baixa variação interindividual nas concentrações plasmáticas, e portanto, apresenta farmacocinética previsível. A farmacocinética do topiramato é linear, com a depuração plasmática permanecendo constante e a área sob a curva de concentração plasmática aumentando de modo proporcional a doses orais, em uma faixa posológica de 100 a 400 mg, em voluntários sadios. Pacientes com função renal normal podem levar 4 a 8 dias para atingir as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio. Após a administração de doses orais múltiplas de 100 mg, duas vezes ao dia, a voluntários sadios, a $C_{máx}$ média foi de 6,76 mcg/mL. A meia-vida de eliminação plasmática média após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, foi de aproximadamente 21 horas.

Uso com outras drogas antiepilépticas (AEDs)
O uso concomitante de topiramato, em doses múltiplas de 100 a 400 mg, duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina, demonstrou aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas do topiramato.

Populações especiais
Insuficiência Renal
As depurações plasmática e renal do topiramato diminuíram em pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min). Como resultado, concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio mais elevadas são esperadas para uma determinada dose de topiramato administrada, em pacientes com insuficiência renal, em comparação às obtidas em pacientes com função renal normal. Adicionalmente, pacientes com insuficiência renal irão necessitar de um tempo maior para atingir o estado de equilíbrio em cada dose. Em pacientes com insuficiência renal moderada e severa, é

recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
O topiramato pode ser removido do plasma, com eficácia, por hemodiálise. Um período prolongado de hemodiálise pode provocar queda da concentração de topiramato a níveis abaixo dos necessários para manter o efeito contra as crises. Para evitar quedas rápidas na concentração plasmática de topiramato durante a hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato pode ser requerida. O ajuste real deve levar em consideração: 1) a duração do período de diálise; 2) a taxa de depuração do sistema de diálise a ser utilizado; e 3) a depuração renal efetiva de topiramato no paciente em diálise.

Idosos
A depuração plasmática do topiramato permanece inalterada em indivíduos idosos, na ausência de doença renal subjacente.

Insuficiência Hepática
A depuração plasmática do topiramato diminuiu numa média de 26% em pacientes com insuficiência hepática moderada a severa. Portanto, o topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Crianças de até 12 anos de idade
A farmacocinética do topiramato é linear tanto em crianças, como em adultos em terapia *add on*, com taxa de depuração independente da dose e concentrações plasmáticas de equilíbrio com aumentos proporcionais à dose. No entanto, crianças têm depuração mais elevada e meia-vida de eliminação mais curta. Consequentemente, concentrações plasmáticas de topiramato para a mesma dose em mg/kg podem ser menores em crianças comparadas às obtidas em adultos. Assim como em adultos, drogas antiepilépticas indutoras de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio.

Propriedades Farmacodinâmicas
O topiramato é classificado como monossacarídeo sulfamato-substituído. O mecanismo preciso pelo qual o topiramato exerce seus efeitos anti-convulsivante e na profilaxia da enxaqueca é desconhecido. Estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em cultura de neurônios identificaram três propriedades que podem contribuir para a eficácia antiepiléptica do topiramato. Potenciais de ação provocados repetidamente pela despolarização contínua de neurônios foram bloqueados temporariamente pelo topiramato, sugerindo um bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem. O topiramato aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa receptores $GABA_A$ e aumenta a capacidade do GABA de induzir o influxo de íons cloreto, sugerindo que o topiramato potencializa a atividade desse neurotransmissor inibitório.
Este efeito não foi bloqueado pelo flumazenil, um antagonista benzodiazepínico e o topiramato não aumentou a duração da abertura do canal, o que o diferencia de barbitúricos que modulam receptores $GABA_A$.
Como o perfil antiepiléptico do topiramato difere acentuadamente do das benzodiazepinas, ele pode modular um subtipo do receptor $GABA_A$ insensível à benzodiazepina. O topiramato antagoniza a capacidade do cainato ativar o subtipo AMPA/cainato (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propiônico) do receptor aminoácido excitatório (glutamato), mas não exerce nenhum efeito aparente na atividade do N-metil-D-aspartato (NMDA) no subtipo de receptor NMDA. Estes efeitos do topiramato são dependentes da concentração, em uma faixa de 1 mcM a 200 mcM, com atividade mínima observada entre 1mcM e 10 mcM.
Além disso, o topiramato inibe algumas isoenzimas da anidrase carbônica. Este efeito farmacológico é muito mais fraco do que o da acetazolamida, um conhecido inibidor da anidrase carbônica, e não é considerado um componente importante da atividade antiepiléptica do topiramato.
Em estudos experimentais, o topiramato apresenta atividade anticonvulsivante em ratos e camundongos, em crises induzidas por eletrochoque máximo, e é eficaz em modelos de epilepsia em roedores (MES), que incluem crises tônicas e crises semelhantes a crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea (SER), e crises tônico-clônicas induzidas em ratos por abrasamento da amígdala ou isquemia global. O topiramato é apenas discretamente eficaz no bloqueio de crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, um antagonista de receptor $GABA_A$.
Estudos realizados em camundongos submetidos à administração concomitante de topiramato e carbamazepina ou fenobarbital demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a associação com fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em estudos clínicos bem controlados de uso adicional, não foi verificada nenhuma correlação entre concentrações plasmáticas de vale do topiramato e sua eficácia clínica. Não há evidência de tolerância em humanos.
Para a monoterapia em pacientes recém diagnosticados com epilepsia ou para conversão à monoterapia em pacientes com epilepsia, a ação terapêutica foi observada dentro de 2 semanas de tratamento.

Na terapia adjuvante em adultos e crianças com convulsões parciais ou generalizadas tônico-clônicas, a ação terapêutica foi observada nas primeiras quatro semanas de tratamento.
Para a profilaxia de enxaqueca em adultos, a ação terapêutica foi observada dentro do primeiro mês após início do tratamento.

Dados pré-clínicos de segurança
A exposição aguda e em longo prazo ao topiramato foi bem tolerada em camundongos, ratos, cães e coelhos. Hiperplasia das células epiteliais gástricas foi observada apenas em roedores e foi reversível em ratos após 9 semanas sem tratamento.

Carcinogenicidade e mutagenicidade
Os tumores de músculo liso originados na bexiga urinária foram observados apenas em camundongos (doses orais até 300 mg/kg por 21 meses) e parecem ser exclusivos para a espécie. Uma vez que não existe contraprova em humanos, eles não foram considerados clinicamente relevantes. Tais achados não ocorreram no estudo de carcinogenicidade em ratos (doses orais até 120 mg/kg/dia por 24 meses). Outros efeitos toxicológicos e patológicos do topiramato observados nestes estudos podem estar relacionados com a indução fraca de enzimas de metabolização de drogas ou inibição fraca da anidrase carbônica.
Em uma bateria de testes de mutagenicidade in vitro e *in vivo*, o topiramato não demonstrou potencial genotóxico.

Fertilidade
Apesar da toxicidade materna e paterna com apenas 8 mg/kg/dia, nenhum efeito foi observado sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas com até 100 mg/kg/dia.

Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento
Em estudos pré-clínicos, o topiramato apresentou efeitos teratogênicos nas espécies estudadas (camundongos, ratos e coelhos). Em camundongos, os pesos e a ossificação dos fetos foram reduzidos com 500 mg/kg/dia em associação com toxicidade materna. Os números gerais de malformação fetal em camundongo estavam aumentados para todos os grupos tratados com o fármaco (20, 100 e 500 mg/kg/dia), mas nenhuma diferença significante ou relação dose-resposta foram observadas para as malformações globais ou específicas, sugerindo que outros fatores, tais como toxicidade materna, podem estar envolvidos.
Em ratos, toxicidade materna e embrio-fetal (pesos reduzidos e/ou ossificação do esqueleto) relacionada à dose foram observadas para 20 mg/kg/dia com efeitos teratogênicos (defeitos de membros e dedos) em 400 mg/kg/dia e acima. Em coelhos, toxicidade materna relacionada à dose foi observada com 10 mg/kg/dia, com toxicidade embrio-fetal (letalidade aumentada) com 35 mg/kg/dia e efeitos teratogênicos (malformações de costela e vertebral) com 120 mg/kg/dia.
Os efeitos teratogênicos observados em ratos e coelhos foram semelhantes àqueles observados com inibidores da anidrase carbônica, os quais não foram associados à malformação em humanos. Os efeitos sobre o crescimento também foram indicados pelos pesos menores ao nascimento e durante a lactação para filhotes de ratas tratadas com 20 ou 100 mg/kg/dia durante a gestação e a lactação. Em ratos, o topiramato cruza a barreira placentária.
Em ratos jovens, a administração oral diária de topiramato em doses até 300 mg/kg/dia durante o período de desenvolvimento correspondendo à infância e adolescência resultou em toxicidade semelhante àquela em animais adultos (consumo reduzido de ração com ganho de peso reduzido, hipertrofia hepatocelular centrolobular e hiperplasia urotelial leve na bexiga urinária). Não houve efeitos relevantes sobre o crescimento (tíbia) ou densidade mineral (fêmur) de ossos longos, desenvolvimento pré-desmame e reprodutivo, desenvolvimento neurológico (incluindo avaliações da memória e do aprendizado), acasalamento e fertilidade ou parâmetros de histerotomia.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula do produto. Não deve ser administrado durante a gravidez (categoria D).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Interrupção do tratamento com topiramato
Nos pacientes com ou sem histórico de crises epilépticas ou epilepsia, as drogas antiepilépticas incluindo o topiramato devem ser gradativamente descontinuadas, para minimizar a possibilidade de crises epilépticas ou aumento da frequência de crises epilépticas.

Em estudos clínicos, as doses diárias foram diminuídas em intervalos semanais de 50 a 100 mg em adultos com epilepsia e 25 a 50 mg em adultos recebendo topiramato em doses de até 100 mg/dia para a profilaxia da enxaqueca. Em estudos clínicos em crianças, topiramato foi retirado gradualmente por um período de 2 a 8 semanas. Nas situações onde a retirada rápida de topiramato é por solicitação médica, é recomendada monitoração apropriada.

Insuficiência renal
A principal via de eliminação do topiramato inalterado e seus metabólitos é através dos rins. A eliminação pelos rins é dependente da função renal e independe da idade. Pacientes com insuficiência renal moderada ou severa podem levar de 10 a 15 dias para atingir as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, em comparação com o período de 4 a 8 dias, observado em pacientes com função renal normal.
Em todos os pacientes, a titulação da dose deverá ser orientada pelo resultado clínico (isto é, controle das crises, evitando efeitos colaterais), considerando-se que pacientes sabidamente portadores de insuficiência renal poderão precisar de um tempo mais longo para alcançar o estado de equilíbrio, a cada dose (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais, Insuficiência Renal e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Populações Especiais, Insuficiência Renal).

Hidratação
Oligohidrose (diminuição da transpiração) e anidrose foram reportadas em associação com o uso de topiramato.
Diminuição da transpiração e hipertermia (aumento da temperatura corpórea), podem ocorrer especialmente em crianças jovens expostas a altas temperaturas ambientais (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).
Hidratação adequada durante o uso de topiramato é muito importante. A hidratação pode reduzir o risco de nefrolitíase (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Nefrolitíase). Hidratação apropriada antes e durante atividades como exercícios físicos ou exposição a temperaturas elevadas pode reduzir o risco de eventos adversos relacionados ao calor (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Transtornos do humor / Depressão
Um aumento na incidência de transtornos do humor e depressão tem sido observado durante o tratamento com topiramato.

Ideação suicida / suicídio
Fármacos antiepilépticos, inclusive topiramato, aumentam o risco de pensamentos ou comportamento suicidas em pacientes que utilizam estes fármacos para qualquer indicação. Uma metanálise de estudos randomizados, controlados por placebo, com medicamentos antiepilépticos mostrou um aumento do risco de ideação e comportamento suicida (0,43% em medicamentos antiepilépticos versus 0,24% com placebo). O mecanismo para este risco não é conhecido.
Em estudos clínicos duplo-cegos, eventos relacionados ao suicídio (ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio) ocorreram com frequência de 0,5% nos pacientes tratados com topiramato (46 dos 8.652 pacientes tratados) comparado com 0,2% dos indivíduos tratados com placebo (8 entre 4.025 pacientes tratados). Um caso de suicídio foi relatado em paciente tratado com topiramato em estudo duplo-cego para transtorno bipolar.
Os pacientes devem ser monitorados para os sinais de ideação e comportamento suicida e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e quando apropriado os cuidadores do paciente) devem ser avisados a procurar imediatamente cuidado médico quando aparecerem sintomas de ideação ou comportamento suicida.

Reações cutâneas graves
Reações cutâneas graves [síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)] foram relatadas em pacientes utilizando topiramato. A maioria dos casos ocorreram em pacientes utilizando concomitantemente outros medicamentos conhecidamente associados à SSJ e NET. Houve, também, vários casos em pacientes recebendo monoterapia. Recomenda-se que os pacientes sejam informados sobre os sinais de reações cutâneas graves. Caso haja suspeita de SSJ ou NET, o tratamento com topiramato deve ser descontinuado.

Nefrolitíase
Alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição à nefrolitíase, podem ter risco aumentado de formação de cálculo renal e sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal e dor em flanco.
Fatores de risco de nefrolitíase incluem antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitíase e hipercalciúria (vide neste item – Acidose metabólica e sequelas). Nenhum desses fatores de risco pode antecipar com certeza a formação de cálculo durante tratamento com topiramato. Além disso, pacientes utilizando outros medicamentos associados à possibilidade de ocorrência de nefrolitíase podem ter um risco aumentado (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Outras formas de interação, agentes que predispõem à nefrolitíase).

Insuficiência hepática
Topiramato deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que a depuração do topiramato pode estar reduzida neste grupo de pacientes (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas, Populações especiais, Insuficiência hepática e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Populações especiais, Insuficiência hepática).

Síndrome da miopia aguda associada com glaucoma agudo de ângulo fechado secundário
Uma síndrome consistindo de miopia aguda associada com glaucoma de ângulo fechado secundário tem sido relatada em pacientes em uso de topiramato. Os sintomas incluem início agudo de redução da acuidade visual e/ou dor ocular. Achados oftalmológicos podem incluir alguns ou todos os seguintes: miopia, , midríase, redução da câmara anterior, hiperemia ocular (vermelhidão), descolamento da coroide, descolamento do epitélio pigmentado da retina, estrias maculares e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada com efusão supraciliar resultando no deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma de ângulo fechado secundário. Os sintomas ocorrem, caracteristicamente, no primeiro mês após do início do tratamento com topiramato. Ao contrário do glaucoma de ângulo fechado primário, que é raro em pessoas com menos de 40 anos, o glaucoma de ângulo fechado secundário associado com topiramato tem sido relatado tanto em pacientes pediátricos como adultos. O tratamento inclui a interrupção de topiramato, o mais rápido possível de acordo com a avaliação do médico, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. Estas medidas geralmente resultam na redução da pressão intraocular.
Elevada pressão intraocular de qualquer etiologia, se não for tratada, pode acarretar graves sequelas, incluindo perda permanente da visão.

Alterações no campo visual
Alterações no campo visual têm sido relatadas em pacientes que receberam topiramato, independente da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, a maioria destas alterações foram reversíveis após a interrupção do tratamento com topiramato. Se ocorrerem problemas visuais durante qualquer momento do tratamento com topiramato, deve-se considerar a possibilidade de interromper o tratamento.

Acidose metabólica e sequelas
Hipercloremia, hiato não aniônico, acidose metabólica (isto é, redução do bicarbonato sérico abaixo do intervalo de referência normal na ausência de alcalose respiratória) estão associados ao tratamento com topiramato. Esta redução no bicarbonato sérico está relacionada ao efeito inibitório do topiramato na anidrase carbônica renal. A redução no bicarbonato ocorre geralmente no início do tratamento, mas pode ocorrer ao longo da duração do tratamento. Estas reduções são usualmente leves a moderadas (redução média de 4 mmol/L em doses de 100 mg/dia ou acima em adultos e aproximadamente 6 mg/kg/dia em pacientes pediátricos). Os pacientes raramente apresentaram redução a valores menores que 10 mmol/L. As condições ou terapias que predispõem a acidose (como doença renal, distúrbios respiratórios severos, *status epilepticus*, diarreia, cirurgia, dieta cetogênica, ou alguns fármacos) podem ser aditivas aos efeitos do topiramato na redução do bicarbonato.
A acidose metabólica crônica não tratada pode aumentar o risco de nefrolitíase ou nefrocalcinose (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Nefrotilíase).
A acidose metabólica crônica em pacientes pediátricos pode reduzir as taxas de crescimento. O efeito do topiramato no crescimento e sequela relativa aos ossos não foi avaliado sistematicamente em pacientes adultos. Um estudo aberto, de 1 ano, em pacientes pediátricos com idade de 6 a 15 anos, incluindo 63 pacientes com epilepsia de início recente ou novo foi conduzido para avaliar os efeitos do topiramato (28 indivíduos) *versus* levetiracetam no crescimento, desenvolvimento e mineralização óssea. Crescimento contínuo foi observado em ambos os grupos de tratamento, mas o grupo do topiramato mostrou reduções estatisticamente significantes na alteração anual média, em relação à linha de base, no peso corporal e na densidade mineral óssea comparado com o grupo do levetiracetam. Tendência similar também foi observada para altura e velocidade de crescimento, mas não foram estatisticamente significantes. As alterações relacionadas ao crescimento não foram clinicamente significativas nem limitantes do tratamento. Outros fatores de confusão não podem ser excluídos.

Dependendo das condições de base, recomenda-se avaliação adequada, incluindo níveis de bicarbonato sérico, durante o tratamento com topiramato. Se a acidose metabólica ocorrer e persistir, deve-se considerar redução da dose ou interrupção do topiramato (usando redução gradual da dose).

Hiperamonemia e encefalopatia
Hiperamonemia com ou sem encefalopatia foi relatada no tratamento com topiramato (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

O risco para hiperamonemia com topiramato parece estar relacionado à dose. A hiperamonemia foi relatada com mais frequência quando o topiramato foi utilizado concomitantemente ao ácido valproico (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Os sintomas clínicos de encefalopatia hiperamonêmica muitas vezes incluem alterações agudas no nível de consciência e/ou da função cognitiva com letargia. Na maioria dos casos, a encefalopatia hiperamonêmica desaparece com a descontinuação do tratamento. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicável, ou alterações no estado mental associadas à monoterapia com topiramato ou como terapia adicional, recomenda-se considerar a encefalopatia hiperamonêmica e a medição dos níveis de amônia.

Suplementação nutricional
A suplementação da dieta ou o aumento da ingestão de alimentos deve ser considerado se o paciente apresentar perda de peso durante o tratamento com topiramato.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
O topiramato age sobre o sistema nervoso central (SNC), podendo produzir sonolência, tontura ou outros sintomas relacionados. Isto pode causar distúrbios visuais e/ou visão turva. Tais reações adversas podem ser potencialmente perigosas para pacientes dirigindo veículos ou operando máquinas, particularmente até que se conheça a reação individual do paciente ao fármaco.

Gravidez (Categoria D) e Lactação

- Mulheres com potencial para engravidar
O topiramato pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Existe um risco aumentado de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associado ao uso de medicamentos antiepilépticos, incluindo o topiramato.
O topiramato só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

- Uso durante a gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade relacionada à reprodução (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados pré-clínicos de segurança – Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento). Em ratos, o topiramato atravessou a barreira placentária. Em humanos, o topiramato atravessa a placenta e concentrações similares foram relatadas no cordão umbilical e no sangue materno.
Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com topiramato em gestantes.
O topiramato pode causar dano fetal quando administrado em gestantes. Dados de registros de gravidez indicam que lactentes expostos ao topiramato *in utero* têm um risco aumentado de malformações congênitas (como por exemplo, defeitos craniofaciais, tais como lábio leporino, hipospádia e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais). Isto foi relatado em monoterapia com topiramato e em regimes politerápicos no qual topiramato fazia parte.
Além disso, dados de outros estudos indicam que, em comparação com a monoterapia, há um risco aumentado de efeitos teratogênicos associados ao uso de drogas antiepilépticas (AEDs) em terapia associada. O risco foi observado com todas as doses e os efeitos foram relatados como dependentes da dose. Em mulheres tratadas com topiramato que tiveram um filho com malformação congênita, parece haver maior risco de malformações em gestações subsequentes quando expostas ao topiramato. Existe maior risco de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associados ao uso de medicamentos antiepiléticos, incluindo o topiramato.
Comparado com o grupo referência que não toma medicamentos antiepilépticos, os dados registrados para a monoterapia com topiramato demonstraram uma maior prevalência de nascidos com baixo peso (< 2.500 gramas). Um registro sobre gravidez relatou um aumento da frequência de crianças que eram muito pequenas para a idade gestacional (PIG; definido como peso de nascimento abaixo do percentil 10 corrigido para a sua idade gestacional, estratificado por sexo) entre aquelas expostas ao topiramato em monoterapia in utero. PIG foi observado em todas as doses e é dose-dependente. A prevalência de PIG é maior em mulheres que receberam doses mais elevadas de topiramato durante a gravidez. Além disso, a prevalência de PIG em mulheres que continuaram a usar topiramato no final da gravidez é maior em comparação com mulheres que pararam de usar antes do terceiro trimestre. As consequências em longo prazo nos achados de PIG não puderam ser determinadas. Uma relação causal para o baixo peso de nascimento e PIG não foi estabelecida.
O topiramato deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. Ao tratar e aconselhar mulheres em idade reprodutiva o médico deve pesar os benefícios da terapia contra os riscos potenciais e considerar opções terapêuticas alternativas. Se este medicamento está sendo usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser advertida sobre os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Uso durante a lactação
O topiramato é eliminado no leite de ratas. A excreção do topiramato no leite humano não foi avaliada em estudos controlados. A observação em um número limitado de pacientes sugere uma excreção extensa do topiramato no leite. Diarreia e sonolência têm sido relatadas em bebês amamentados cujas mães recebem tratamento com topiramato. Portanto, deve-se decidir entre evitar a amamentação ou descontinuar o tratamento com a droga, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do medicamento para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Para o proposto nesta seção, uma dose sem efeito é definida como uma alteração ≤ 15%.

- Efeitos do topiramato sobre outras drogas antiepilépticas
A associação deste medicamento a outras drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) não afeta suas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, exceto, ocasionalmente, em alguns pacientes, em que a adição de topiramato à fenitoína poderá resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína. Isto se deve possivelmente à inibição de uma isoforma específica de uma enzima polimórfica (CYP2C19). Consequentemente deverá ser realizada monitorização do nível plasmático de fenitoína em qualquer paciente em tratamento com fenitoína que apresente sinais ou sintomas clínicos de toxicidade.
Um estudo de interação farmacocinética em pacientes com epilepsia demonstrou que a associação do topiramato à lamotrigina não apresentou efeito na concentração plasmática de lamotrigina no estado de equilíbrio com doses de topiramato de 100 a 400 mg/dia. Além disso, a concentração plasmática de topiramato no estado de equilíbrio não sofreu alteração durante ou após a retirada do tratamento com lamotrigina (dose média de 327 mg/dia).

- Efeitos de outras drogas antiepilépticas sobre topiramato
A fenitoína e a carbamazepina diminuem as concentrações plasmáticas do topiramato. A adição ou descontinuação da fenitoína ou da carbamazepina ao tratamento com topiramato poderá requerer um ajuste de dose deste último. A titulação da dose deverá ser realizada de acordo com o efeito clínico. Tanto a adição quanto a retirada do ácido valproico não produzem mudanças clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas de topiramato e, portanto, não exigem ajuste da dose do topiramato. Os resultados destas interações estão resumidos na tabela a seguir.

AED coadministrada	Concentração da AED	Concentração de topiramato
fenitoína	↔**	↓ (48%)
carbamazepina (CBZ)	↔	↓ (40%)
ácido valproico	↔	↔
lamotrigina	↔	↔
fenobarbital	↔	NE
primidona	↔	NE

↔ = sem efeito sobre as concentrações plasmáticas (alteração ≤ 15 %).
** = concentrações plasmáticas aumentadas em alguns pacientes.
↓ = diminuição das concentrações plasmáticas.
NE = não estudado.
AED = droga antiepiléptica.

- Outras interações medicamentosas
Digoxina: Em um estudo de dose única, a administração concomitante de topiramato provocou uma redução de 12% na área sob a curva de concentração plasmática (ASC) da digoxina. A importância clínica desta observação não foi determinada. Quando o topiramato for associado ou descontinuado em pacientes submetidos a tratamento com a digoxina, recomenda-se atenção à monitoração rotineira e cuidadosa das concentrações séricas de digoxina.

Anticoncepcionais orais: Em um estudo de interação farmacocinética em voluntárias sadias, com administração concomitante de contraceptivo oral combinado contendo 1 mg de noretindrona (NET) e 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado isoladamente nas doses de 50 a 200 mg/dia, não foi associado a alterações estatisticamente significantes na exposição média (ASC) em ambos os componentes do contraceptivo oral. Em outro estudo, a exposição ao etinilestradiol apresentou redução estatisticamente significante com doses de 200, 400 e 800 mg/dia (18%, 21% e 30% respectivamente) quando administrado como terapia adicional em pacientes em uso de ácido valproico. Em ambos os

estudos, topiramato (50 mg/dia a 800 mg/dia) não afetou significantemente a exposição à noretindrona. Embora, nas doses entre 200-800 mg/dia tenha havido uma redução dose-dependente na exposição ao etinilestradiol, e nas doses de 50-200 mg/dia, não houve alteração dose dependente significativa na exposição ao etinilestradiol.
A significância clínica das alterações observadas não é conhecida. A possibilidade de redução da eficácia do contraceptivo e aumento no sangramento de escape deve ser considerada em pacientes em uso de contraceptivos orais combinados e topiramato. Deve-se solicitar a pacientes em uso de contraceptivos orais contendo estrogênios que relatem qualquer alteração em seus padrões menstruais. A eficácia contraceptiva pode ser reduzida, mesmo na ausência de sangramento de escape.

Lítio: Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (18% para ASC) na exposição sistêmica para o lítio durante a administração concomitante com topiramato 200 mg/dia. Nos pacientes com transtorno bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada durante o tratamento com topiramato em doses de 200 mg/dia; entretanto, foi observado aumento na exposição sistêmica (26% para ASC) depois de doses do topiramato de até 600 mg/dia. Os níveis do lítio devem ser monitorados quando coadministrados com topiramato.

Risperidona: Os estudos de interação droga-droga conduzidos sob condições de dose única e múltipla em voluntários saudáveis e em pacientes com transtorno bipolar atingiram resultados similares. Quando administrado concomitantemente com topiramato em doses escalonadas de 100, 250 e 400 mg/dia houve uma redução na exposição sistêmica (16% e 33% para ASC no estado de equilíbrio nas doses de 250 e 400 mg/dia, respectivamente) da risperidona (administrada em doses que variando de 1 a 6 mg/dia). Alterações mínimas na farmacocinética do total de partes ativas (risperidona mais 9-hidróxirisperidona) e nenhuma alteração para 9- hidróxirisperidona foram observadas. Não houve mudança clinicamente significativa na exposição sistêmica do total de partes ativas da risperidona ou do topiramato; portanto, não é provável que esta interação tenha significância clínica.

Hidroclorotiazida (HCTZ): Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da hidroclorotiazida (25 mg a cada 24 horas) e do topiramato (96 mg a cada 12 horas), quando administrados isolados ou concomitantemente. Os resultados deste estudo indicaram que a $C_{máx}$ do topiramato aumentou 27% e a ASC aumentou 29% quando a hidroclorotiazida foi associada ao topiramato. A significância clínica desta alteração é desconhecida. A associação de hidroclorotiazida ao tratamento com topiramato pode precisar de um ajuste da dose do topiramato. A farmacocinética da hidroclorotiazida no estado de equilíbrio não foi influenciada significativamente pela administração concomitante do topiramato. Os resultados laboratoriais clínicos indicaram redução no potássio sérico após administração do topiramato ou da hidroclorotiazida, sendo maior quando a hidroclorotiazida e o topiramato foram administrados em combinação.

Metformina: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética da metformina e do topiramato no estado de equilíbrio no plasma quando a metformina foi administrada isolada e quando a metformina e o topiramato foram administrados simultaneamente. Os resultados do estudo indicaram que a $C_{máx}$ média e a $ASC_{0-12\,h}$ média da metformina aumentaram em 18% e 25%, respectivamente, enquanto que a depuração média diminuiu 20% quando a metformina foi coadministrada com topiramato. O topiramato não afetou o $T_{máx}$ da metformina. A significância clínica do efeito do topiramato na farmacocinética da metformina não está clara. A depuração plasmática oral do topiramato parece ser reduzida quando administrado com metformina. A extensão da alteração na depuração é desconhecida. A significância clínica do efeito da metformina na farmacocinética do topiramato não está clara. Quando topiramato é administrado ou retirado em pacientes tratados com metformina, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira para um controle adequado do diabetes.

Pioglitazona: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio do topiramato e da pioglitazona quando administrados isolada ou concomitantemente. Uma redução de 15% na $ASC_{\tau,\,ss}$ de pioglitazona sem alteração na $C_{máx,\,ss}$ foi observada. Este achado não foi estatisticamente significante. Além disso, reduções de 13% na $C_{máx,\,ss}$ e de 16% na $ASC_{\tau,\,ss}$ do hidróxi-metabólito ativo foram observadas, assim como uma redução de 60% tanto na $C_{máx,\,ss}$ como na $ASC_{\tau,\,ss}$ do ceto-metabólito ativo foram observadas. A significância clínica destes achados é desconhecida. Quando topiramato é associado ao tratamento com pioglitazona ou pioglitazona é associada ao tratamento com topiramato, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira dos pacientes para um controle adequado do diabetes.

Gliburida: Um estudo de interação droga-droga conduzido nos pacientes com diabetes tipo 2 avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da gliburida (5 mg/dia) isolada e concomitantemente com topiramato (150 mg/dia). Houve uma redução de 25% na ASC_{24h} da gliburida durante a administração do topiramato. A exposição sistêmica dos metabólitos

ativos, 4-trans-hidróxi-gliburida (M1) e 3-cis-hidróxi-gliburida (M2), também foram reduzidas em 13% e 15%, respectivamente. A farmacocinética no estado de equilíbrio do topiramato não foi afetada pela administração concomitante da gliburida. Quando o topiramato é adicionado à terapia da gliburida ou a gliburida é adicionada à terapia do topiramato, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira dos pacientes para um controle adequado do diabetes.

Interação com álcool e depressores do SNC
Não houve avaliação nos estudos clínicos, da administração concomitante de topiramato e álcool ou outras drogas depressoras do SNC. Recomenda-se que topiramato não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas ou com outros medicamentos depressores do SNC.

- Outras Formas de Interação:
Agentes que predispõem à nefrolitíase
O topiramato pode aumentar o risco de nefrolitíase em pacientes em uso concomitante de outros agentes que predispõem à nefrolitíase. Durante o tratamento com topiramato, tais agentes deverão ser evitados, uma vez que eles criam um ambiente fisiológico que aumenta o risco de formação de cálculo renal.

Ácido valproico
A administração concomitante do topiramato e do ácido valproico foi associada com hiperamonemia com ou sem encefalopatia nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isolada. Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais cessaram com a descontinuação de uma ou outra droga (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Esta reação adversa não é devido a uma interação farmacocinética.
Hipotermia, definida como queda não intencional da temperatura corpórea para < 35º C, foi relatada em associação com o uso concomitante de topiramato e ácido valproico (VPA), ambos em conjunto com hiperamonemia e na ausência de hiperamonemia. Esse evento adverso em pacientes usando concomitantemente topiramato e valproato pode ocorrer após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato.

Medicamentos anticoagulantes antagonistas da vitamina K
Respostas diminuídas do Tempo de Protrombina / Razão Normalizada Internacional (TP / RNI) foram relatadas após administração concomitante de topiramato com medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K. Monitore cuidadosamente a RNI durante administração concomitante de terapia com topiramato e medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K.

Estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética: Estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a farmacocinética potencial da interação medicamentosa entre o topiramato e outros agentes. As alterações na $C_{máx}$ ou na ASC, como resultado das interações, estão descritas a seguir. A segunda coluna (concentração do fármaco concomitante) descreve o que acontece com a concentração do fármaco concomitante listado na primeira coluna quando topiramato é associado. A terceira coluna (concentração do topiramato) menciona como a coadministração do fármaco listado na primeira coluna modifica a concentração do topiramato.

Resumo dos resultados dos estudos clínicos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética

Fármaco concomitante	**Concentração do fármaco concomitante[a]**	**Concentração do topiramato[a]**
amitriptilina	↔ 20% de aumento na $C_{máx}$ e na ASC do metabólito nortriptilina	NE
di-hidroergotamina (oral e subcutânea)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% de aumento na ASC do metabólito reduzido	NE
propranolol	↔ 17% de aumento na $C_{máx}$ para 4-hidróxipropranolol (50 mg de topiramato a cada 12 horas)	9% e 16 % de aumento na $C_{máx.}$ 9% e 17% de aumento na ASC (40 mg e 80 mg de propranolol a cada 12 horas, respectivamente)

sumatriptana (oral e subcutâneo)	↔	NE
pizotifeno	↔	↔
diltiazem	25% de diminuição nas ASC do diltiazem e 18% de diminuição na DEA, e ↔ para DEM*	20% de aumento na ASC
venlafaxina	↔	↔
flunarizina	16% de aumento na ASC (50 mg de topiramato a cada 12 horas)[b]	↔

[a]Os valores % são as variações na média da $C_{máx}$ ou ASC do tratamento em relação à monoterapia.
↔ = sem efeito sobre a $C_{máx}$ e ASC (alteração $\leq$ 15 %) do componente originário.
NE = não estudado.
*DEA = desacetil diltiazem. DEM = N-demetil diltiazem.
[b]A ASC da flunarizina aumentou 14% em indivíduos com uso isolado de flunarizina. O aumento na exposição pode ser atribuído ao acúmulo durante o estado de equilíbrio.

Interação com alimentos
O topiramato pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30º C), protegido da umidade.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Aspecto físico:
Há 3 tipos de comprimidos de topiramato, cada um contendo uma quantidade diferente de topiramato. Você pode identificar a concentração dos comprimidos pela sua cor:
- Comprimidos revestido circular, biconvexo, de cor branca e liso: contém 25 mg de topiramato;
- Comprimidos revestido circular, biconvexo, de cor mostarda-claro: contém 50 mg de topiramato;
- Comprimidos revestido circular, biconvexo, de cor amarelo-mostarda, sem vinco: contém 100 mg de topiramato.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Para o controle ideal, tanto em adultos como em crianças, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa, seguida de titulação até uma dose eficaz.
O topiramato está disponível em comprimidos. Recomenda-se não partir os comprimidos.
Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de topiramato para otimizar o tratamento com topiramato. Raramente, o tratamento concomitante com fenitoína poderá exigir o ajuste de dose da fenitoína para que resultados clínicos ótimos sejam alcançados. A adição ou retirada da fenitoína e da carbamazepina do tratamento coadjuvante com topiramato poderá exigir o ajuste da dose do topiramato. O topiramato pode ser administrado com ou sem alimentos.

Tratamento adjuvante em epilepsia
Adultos
A dose mínima eficaz é 200 mg ao dia. Em geral, a dose total diária varia de 200 mg a 400 mg, dividida em duas tomadas. Alguns pacientes eventualmente poderão necessitar de doses de até 1.600 mg por dia, que é a dose máxima. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose baixa, seguida por uma titulação da dose até que se chegue à dose adequada.
O tratamento deve ser iniciado com 25 a 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ou 2 semanas, a dose deverá ser aumentada de 25 a 50 mg/dia e dividida em duas tomadas. A titulação da dose deverá ser orientada pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária.
Essas recomendações posológicas se aplicam a todos os pacientes adultos, incluindo idosos, desde que não haja doença renal subjacente (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Insuficiência renal). Porém, nos pacientes sob tratamento com hemodiálise, há necessidade de uma dose suplementar.

Crianças acima de 2 anos de idade
A dose total diária de topiramato recomendada para crianças é de 5 a 9 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. A titulação deve ser iniciada com 25 mg (ou menos, baseado na faixa de 1 a 3 mg/kg/dia) administrados à noite, durante a primeira semana. Posteriormente, a dose deve ser aumentada em 1 a 3 mg/kg/dia (dividida em duas tomadas), à intervalos de 1 ou 2 semanas, até alcançar uma resposta clínica ótima. A titulação de dose deve ser orientada pela resposta clínica. Doses diárias de até 30 mg/kg/dia foram bem toleradas nos estudos realizados.

Monoterapia em epilepsia
Quando drogas antiepilépticas (AEDs) concomitantes são retiradas a fim de manter o tratamento com topiramato em monoterapia, deve-se considerar os efeitos que isto pode ter sobre o controle das crises convulsivas. Exceto por razões de segurança que exijam uma retirada abrupta das outras drogas antiepilépticas, recomenda-se a descontinuação gradual com redução de aproximadamente um terço da dose a cada 2 semanas [vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Interrupção do tratamento com topiramato].
Quando fármacos indutores enzimáticos são retirados, os níveis plasmáticos de topiramato irão aumentar. Uma diminuição da dose de topiramato pode ser necessária, se for clinicamente indicado.

Adultos
A titulação da dose deve ser iniciada com 25 mg, administrado à noite, por uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 ou 50 mg ao dia, a intervalos de 1 ou 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de titulação, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade de titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.
Em adultos, a dose alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia é de 100 mg/dia e a dose diária máxima recomendada é 500 mg. Alguns pacientes com formas refratárias de epilepsia toleraram doses de 1.000 mg/dia de topiramato em monoterapia. Estas recomendações aplicam-se a todos os adultos, incluindo idosos sem doença renal subjacente.

Crianças acima de 2 anos de idade
Em crianças acima de 2 anos de idade a dose inicial varia de 0,5 a 1 mg/kg, à noite, durante uma semana. A seguir, a dose deve ser aumentada em 0,5 a 1 mg/kg/dia à intervalos de 1 a 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se a criança for incapaz de tolerar o esquema de titulação da dose, aumentos menores ou intervalos maiores entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade da titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.
A dose-alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia em crianças é de 3 a 6 mg/kg/dia. Crianças com crises de início parcial de diagnóstico recente receberam doses de até 500 mg/dia.

Enxaqueca
Adultos
O tratamento deve ser iniciado com 25 mg à noite durante 1 semana. A dose deve então ser aumentada em 25 mg/dia, uma vez por semana. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de gradação, intervalos maiores entre os ajustes de dose podem ser usados.
A dose total diária de topiramato recomendada na profilaxia de enxaqueca é 100 mg/dia, divididos em duas tomadas. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose diária total de 50 mg. Pacientes receberam dose diária total de até 200 mg/dia. A dose e a velocidade de gradação devem ser orientadas pelo resultado clínico (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Estudos clínicos em enxaqueca).

Populações especiais
Insuficiência renal
Pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min) podem necessitar de uma redução de dose. É recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal).

O topiramato é removido do plasma por hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato igual a aproximadamente metade da dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodiálise. Esta dose suplementar deverá ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodiálise. A dose suplementar poderá ser ajustada dependendo das características do equipamento de diálise que estiver sendo utilizado (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal).

Insuficiência hepática

O topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência hepática).

Uso em idosos
Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas apenas à idade, embora a possibilidade de alterações da função renal associadas à idade deva ser considerada.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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

Dados de estudos clínicos
A segurança de topiramato foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos composto de 4.111 pacientes (3.182 tratados com topiramato e 929 com placebo) que participaram de 20 estudos duplo-cegos e 2.847 pacientes que participaram de 34 estudos abertos, respectivamente, para o tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias, convulsões de início parcial, convulsões associadas à síndrome de *Lennox-Gastaut*, epilepsia ou enxaqueca de diagnóstico novo ou recente. As informações apresentadas neste item foram obtidas a partir de dados agrupados.
A maioria das reações adversas foi de severidade leve a moderada.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia – Pacientes adultos
As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas com incidência > 5% no intervalo de dose recomendado (200 a 400 mg/dia) em adultos, em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia em ordem decrescente de frequência incluíram sonolência, tontura, fadiga, irritabilidade, perda de peso, bradipsiquismo, parestesia, diplopia, coordenação anormal, náusea, nistagmo, letargia, anorexia, disartria, visão turva, diminuição do apetite, comprometimento de memória e diarreia.

Tabela 2: Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema / Órgão Reação Adversa	**Topiramato** 200-400 mg/dia (n = 354) %	**Topiramato** 600-1.000 mg/dia (n = 437) %	**Placebo** (n = 382) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição			
Anorexia	5,4	6,2	1,8
Diminuição do apetite	5,1	8,7	3,7
Transtornos Psiquiátricos			
Bradipsiquismo	8,2	19,5	3,1
Transtorno de linguagem expressiva	4,5	9,4	1,6
Estado confusional	3,1	5,0	0,8
Depressão	3,1	11,7	3,4
Insônia	3,1	6,4	4,5
Agressão	2,8	3,2	1,8
Agitação	1,7	2,3	1,3
Raiva	1,7	2,1	0,5

Ansiedade	1,7	6,6	2,9
Desorientação	1,7	3,2	1,0
Humor alterado	1,7	4,6	1,0
Transtornos do Sistema Nervoso			
Sonolência	17,8	17,4	8,4
Tontura	16,4	34,1	13,6
Parestesia	8,2	17,2	3,7
Coordenação anormal	7,1	11,4	4,2
Nistagmo	6,2	11,7	6,8
Letargia	5,6	8,0	2,1
Disartria	5,4	6,2	1,0
Comprometimento da memória	5,1	10,8	1,8
Distúrbio de atenção	4,5	11,9	1,8
Tremor	4,0	9,4	5,0
Amnésia	3,4	5,3	1,0
Distúrbio do equilíbrio	3,4	3,9	2,4
Hipoestesia	3,1	5,9	1,0
Tremor intencional	3,1	4,8	2,9
Disgeusia (alteração do paladar)	1,4	4,3	0,8
Comprometimento mental	1,4	5,0	1,3
Distúrbio da fala	1,1	2,7	0,5
Distúrbios Oftalmológicos			
Diplopia	7,3	12,1	5,0
Visão turva	5,4	8,9	2,4
Distúrbio visual	2,0	1,4	0,3
Distúrbios Gastrintestinais			
Náusea	6,8	15,1	8,4
Diarreia	5,1	14,0	5,2
Dor abdominal superior	3,7	3,9	2,1
Constipação	3,7	3,2	1,8
Desconforto estomacal	3,1	3,2	1,3
Dispepsia	2,3	3,0	2,1
Boca Seca	1,7	3,7	0,3
Dor Abdominal	1,1	2,7	0,8
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo			
Mialgia	2,0	2,5	1,3
Espasmos musculares	1,7	2,1	0,8
Dor torácica musculoesquelética	1,1	1,8	0,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração			
Fadiga	13,0	30,7	11,8
Irritabilidade	9,3	14,6	3,7
Astenia	3,4	3,0	1,8
Distúrbio da marcha	1,4	2,5	1,3
Investigações			

Perda de peso	9,0	11,9	4,2

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em adultos é de 200-400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia – Pacientes pediátricos
As reações adversas relatadas em >2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato (2 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 3. As reações adversas com incidência > 5% no intervalo de dose recomendado (5 a 9 mg/kg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram diminuição do apetite, fadiga, sonolência, letargia, irritabilidade, distúrbio de atenção, perda de peso, agressão, erupção cutânea, comportamento anormal, anorexia, distúrbio do equilíbrio e constipação.

Tabela 3: Reações Adversas Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

Classe de Sistema / Órgão Reação Adversa	**Topiramato** (n = 104) %	**Placebo** (n = 102) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	19,2	12,7
Anorexia	5,8	1,0
Transtornos Psiquiátricos		
Agressão	8,7	6,9
Comportamento anormal	5,8	3,9
Estado confusional	2,9	2,0
Humor alterado	2,9	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Sonolência	15,4	6,9
Letargia	13,5	8,8
Distúrbio de atenção	10,6	2,0
Distúrbio do equilíbrio	5,8	2,0
Tontura	4,8	2,9
Comprometimento da memória	3,8	1,0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	4,8	1,0
Distúrbios Gastrintestinais		
Constipação	5,8	4,9
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção cutânea	6,7	5,9
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	16,3	4,9
Irritabilidade	11,5	8,8
Distúrbio da Marcha	4,8	2,0
Investigações		
Perda de Peso	9,6	1,0

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em crianças (2-16 anos de idade) é de 5 a 9 mg/kg/dia.

Dados dos estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia – Pacientes adultos
As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com topiramato em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 4. As reações adversas que apresentaram incidência > 5% na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, perda de peso, fadiga, anorexia, depressão, comprometimento da memória, ansiedade, diarreia, astenia, disgeusia e hipoestesia.

Tabela 4: Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema / Órgão Reação Adversa	**Topiramato** 50 mg/dia (n = 257) %	**Topiramato** 400 mg/dia (n = 153) %
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático		
Anemia	0,8	2,0
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Anorexia	3,5	12,4
Diminuição do apetite	2,3	2,6
Transtornos Psiquiátricos		
Depressão	4,3	8,5
Ansiedade	3,9	6,5
Bradipsiquismo	2,3	4,6
Transtorno de linguagem expressiva	3,5	4,6
Humor depressivo	0,8	2,6
Humor alterado	0,4	2,0
Alterações de humor	1,6	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	18,7	40,5
Comprometimento da memória	1,2	7,2
Disgeusia	2,3	5,9
Hipoestesia	4,3	5,2
Distúrbio do equilíbrio	1,6	3,3
Disartria	1,6	2,6
Distúrbio cognitivo	0,4	2,0
Letargia	1,2	2,0
Comprometimento mental	0,8	2,0
Comprometimento das habilidades psicomotoras	0	2,0
Sedação	0	1,3
Alteração de campo visual	0,4	1,3
Distúrbios Oftalmológicos		
Olho seco	0	1,3
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto		
Dor de Ouvido	0	1,3
Zumbido	1,6	1,3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Dispneia	1,2	2,0

Rinorreia	0	1,3
Distúrbios Gastrintestinais		
Diarreia	5,4	6,5
Parestesia oral	1,2	3,3
Boca seca	0,4	2,6
Gastrite	0,8	2,6
Dor abdominal	1,2	2,0
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	2,0
Sangramento gengival	0	1,3
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção cutânea	0,4	3,9
Alopecia	1,6	3,3
Prurido	0,4	3,3
Hipoestesia facial	0,4	2,0
Prurido generalizado	0	1,3
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo		
Espasmos musculares	2,7	3,3
Artralgia	1,9	2,0
Espasmos musculares involuntários	0,4	1,3
Distúrbios Renais e Urinários		
Nefrolitíase	0	2,6
Disúria	0,8	2,0
Polaciúria	0,8	2,0
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas		
Disfunção erétil	0,8	1,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	15,2	14,4
Astenia	3,5	5,9
Irritabilidade	3,1	3,3
Investigações		
Perda de peso	7,0	17,0

A dose recomendada para monoterapia em adultos é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia – Pacientes pediátricos
As reações adversas relatadas em ≥ 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato (10 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 5. As reações adversas com incidência > 5% na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram perda de peso, parestesia, diarreia, distúrbio de atenção, pirexia e alopecia.

Tabela 5: Reações Adversas Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia.

Classe de Sistema / Órgão Reação Adversa	**Topiramato** 50 mg/dia	**Topiramato** 400 mg/dia

	(n = 77) %	(n = 63) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição de apetite	1,3	4,8
Transtornos Psiquiátricos		
Bradipsiquismo	0	4,8
Humor alterado	1,3	4,8
Depressão	0	3,2
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	3,9	15,9
Distúrbio de atenção	3,9	7,9
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto		
Vertigem	0	3,2
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	0	3,2
Distúrbios Gastrintestinais		
Diarreia	3,9	9,5
Vômitos	3,9	4,8
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Alopecia	0	6,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Pirexia	0	6,3
Astenia	0	4,8
Investigações		
Perda de peso	7,8	20,6
Circunstâncias Sociais		
Dificuldade de aprendizado	0	3,2

A dose recomendada para monoterapia em crianças de 10 anos ou mais é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de profilaxia de enxaqueca – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de profilaxia de enxaqueca são apresentadas na Tabela 6. As reações adversas com incidência > 5% na dose recomendada (100 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, fadiga, náusea, diarreia, perda de peso, disgeusia, anorexia, diminuição do apetite, insônia, hipoestesia, distúrbio de atenção, ansiedade, sonolência e transtorno de linguagem expressiva.

Tabela 6: Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Profilaxia de Enxaqueca

Classe de Sistema / Órgão Reação Adversa	**Topiramato** 50 mg/dia (n = 227) %	**Topiramato** 100 mg/dia (n = 374) %	**Topiramato** 200 mg/dia (n = 501) %	**Placebo** (n = 436) %
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição				
Anorexia	3,5	7,5	7,2	3,0
Diminuição de apetite	5,7	7,0	6,8	3,0
Transtornos Psiquiátricos				

Insônia	4,8	7,0	5,6	3,9
Ansiedade	4,0	5,3	5,0	1,8
Distúrbio de linguagem expressiva	6,6	5,1	5,2	1,4
Depressão	3,5	4,8	7,4	4,1
Humor depressivo	0,4	2,9	2,0	0,9
Estado confusional	0,4	1,6	2,0	1,1
Alterações de humor	1,8	1,3	1,0	0,2
Labilidade de afeto	0,4	1,1	0,2	0,2
Bradipsiquismo	1,8	1,1	3,4	1,4
Transtornos do Sistema Nervoso				
Parestesia	35,7	50,0	48,5	5,0
Disgeusia	15,4	8,0	12,6	0,9
Hipoestesia	5,3	6,7	7,4	1,4
Distúrbio de atenção	2,6	6,4	9,2	2,3
Sonolência	6,2	5,1	6,8	3,0
Comprometimento da memória	4,0	4,5	6,2	1,6
Amnésia	3,5	2,9	5,2	0,5
Tremor	1,3	1,9	2,4	1,4
Distúrbio do equilíbrio	0,4	1,3	0,4	0
Comprometimento mental	0,4	1,1	1,8	0,9
Distúrbios Oftalmológicos				
Visão turva	4,0	2,4	4,4	2,5
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto				
Zumbido	0,4	1,3	1,6	0,7
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais				
Dispneia	1,3	2,7	1,6	1,4
Epistaxe	0,4	1,1	0,6	0,5
Distúrbios Gastrintestinais				
Náusea	9,3	13,6	14,6	8,3
Diarreia	9,3	11,2	10,0	4,4
Boca seca	1,8	3,2	5,0	2,5
Parestesia oral	1,3	2,9	1,6	0,5
Constipação	1,8	2,1	1,8	1,4
Distensão abdominal	0	1,3	0,2	0,2
Desconforto estomacal	2,2	1,3	1,0	0,2
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	1,1	1,2	0,5
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo				
Espasmos musculares involuntários	1,8	1,3	1,8	0,7
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração				
Fadiga	15,0	15,2	19,2	11,2
Astenia	0,9	2,1	2,6	0,5
Irritabilidade	3,1	1,9	2,4	0,9
Sede	1,3	1,6	1,0	0,5

Investigações				
Perda de peso	5,3	9,1	10,8	1,4

A dose recomendada para profilaxia de enxaqueca é de 100 mg/dia.

Outros Dados de Estudos Clínicos – pacientes adultos
As reações adversas relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em < 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes adultos tratados com o topiramato são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Reações Adversas Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos dos Pacientes Adultos Tratados com topiramato

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático
Leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia;

Distúrbios do Sistema Imunológico
Hipersensibilidade;

Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição
Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite, acidose metabólica, polidipsia;

Transtornos Psiquiátricos
Comportamento anormal, anorgasmia, apatia, choro, distração, distúrbio no desejo sexual, disfemia, despertar precoce, humor elevado, humor eufórico, afeto embotado, alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, hipomania, insônia inicial, ausência de fala espontânea, diminuição da libido, apatia, perda de libido, mania, insônia de manutenção, sensação orgásmica diminuída, ataque de pânico, distúrbio do pânico, reação de pânico, paranoia, perseveração, distúrbio de leitura, inquietação, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio, choro excessivo, pensamento anormal.

Transtornos do Sistema Nervoso
Ageusia, acinesia, anosmia, afasia, apraxia, aura, sensação de queimação, síndrome cerebelar, distúrbio do ritmo circadiano do sono, falta de coordenação motora, crises parciais complexas, convulsões, nível de consciência diminuído, tontura postural, hipersecreção salivar, disestesia, disgrafia, discinesia, disfasia, distonia, tremor essencial, formigamento, convulsão do tipo grande mal, hiperestesia, hipersônia, hipogeusia, hipocinesia, hiposmia, neuropatia periférica, parosmia, sono de baixa qualidade, pré-síncope, fala repetitiva, distúrbio sensorial, perda sensorial, estupor, síncope, não-responsividade a estímulo;

Distúrbios Oftalmológicos
Distúrbio de acomodação, percepção de profundidade visual alterada, ambliopia, blefarospasmo, cegueira transitória, cegueira unilateral, glaucoma, lacrimação aumentada, midríase, cegueira noturna, fotopsia, presbiopia, escotoma cintilante, escotoma, acuidade visual reduzida.

Distúrbios do Ouvido e do Labirinto
Surdez, surdez neurossensorial, surdez unilateral, desconforto no ouvido, audição comprometida.

Distúrbios Cardíacos
Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitações.

Distúrbios Vasculares
Rubor, ondas de calor, hipotensão ortostática, fenômeno de *Raynauds.*

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Disfonia, dispneia exercional, congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal.

Distúrbios Gastrintestinais

Desconforto abdominal, dor abdominal inferior, sensibilidade abdominal, hálito com odor, desconforto epigástrico, flatulência, glossodinia, hipoestesia oral, dor oral, pancreatite, hipersecreção salivar.

Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo
Anidrose, dermatite alérgica, eritema, erupção cutânea macular, descoloração da pele, odor anormal da pele, rosto inchado, urticária, urticária localizada.

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo
Dor no flanco, fadiga muscular, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética.

Distúrbios Renais e Urinários
Cálculo uretérico, cálculo urinário, hematúria, incontinência, urgência urinária, cólica renal, dor renal, incontinência urinária.

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas
Disfunção sexual;

Distúrbios Gerais
Edema facial, sensação anormal, sensação de estar bêbado, sensação de nervosismo, mal-estar, frio periférico, lentidão;

Investigações
Bicarbonato sanguíneo diminuído, cristais presentes na urina, teste de marcha em tandem anormal, contagem de leucócitos diminuída.

Outros Dados de Estudos Clínicos – pacientes pediátricos
As reações adversas relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em < 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes pediátricos tratados com o topiramato são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Reações Adversas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos em Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato.

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático
Eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia.

Distúrbios do Sistema Imunológico
Hipersensibilidade;

Distúrbios Metabólicos e da Nutrição
Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite.

Transtornos Psiquiátricos
Raiva, apatia, choro, distração, transtorno de linguagem de expressão, insônia inicial, insônia, insônia de manutenção, alterações de humor, perseveração, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio.

Transtornos do Sistema Nervoso
Distúrbio no ritmo circadiano do sono, convulsão, disartria, disgeusia, convulsão do tipo grande mal, hipoestesia, comprometimento mental, nistagmo, parosmia, sono de baixa qualidade, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras comprometidas, síncope, tremores.

Distúrbios Oftalmológicos
Diplopia, lacrimação aumentada, visão turva.

Distúrbios do Ouvido e do Labirinto
Dor de ouvido.

Distúrbios Cardíacos

Palpitações, bradicardia sinusal.

Distúrbios Vasculares
Hipotensão ortostática.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal, rinorreia.

Distúrbios Gastrintestinais
Desconforto abdominal, dor abdominal, boca seca, flatulência, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, sangramento gengival, glossodinia, pancreatite, parestesia oral, desconforto estomacal.

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo
Artralgia, rigidez musculoesquelética, mialgia.

Distúrbios Renais e Urinários
Incontinência, urgência urinária, polaciúria.

Distúrbios Gerais
Sensação anormal, hipertermia, mal-estar, lentidão.

Dados Pós-Comercialização
Os eventos adversos primeiramente identificados como as reações adversas durante a experiência pós-comercialização com o topiramato estão a seguir por categoria de frequência com base nas taxas de relatos espontâneos.

Reação muito rara (< 1/10.000):
- Infecções e infestações: nasofaringite;
- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia;
- Distúrbios do sistema imunológico: edema alérgico;
- Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hiperamonemia, encefalopatia hiperamonêmica;
- Transtornos psiquiátricos: sensação de desespero;
- Distúrbios oculares: sensação anormal nos olhos, glaucoma de ângulo fechado, edema conjuntival, distúrbio do movimento ocular, edema na pálpebra, maculopatia, miopia;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: tosse;
- Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: eritema multiforme, edema periorbital, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica;
- Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo: inchaço articular, desconforto em membro;
- Distúrbios renais e urinários: acidose tubular renal, nefrocalcinose;
- Distúrbios gerais e reações no local da administração: edema generalizado, doença do tipo gripe;
- Investigações: aumento de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas
Superdose de topiramato tem sido relatada. Sinais e sintomas incluem convulsão, sonolência, distúrbio da fala, visão borrada, diplopia, atividade mental prejudicada, letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, vertigem e depressão. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram relatados casos de óbitos após superdoses com diversas drogas, incluindo o topiramato.
Superdose com topiramato pode resultar em acidose metabólica severa (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Acidose metabólica).
A maior superdose relatada com topiramato foi calculada em 96-110 g e resultou em coma com duração de 20-24 horas seguido de recuperação total após 3 a 4 dias.

Tratamento

Em caso de superdose, o topiramato deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte geral até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou resolvido. A hemodiálise é um método eficaz para a retirada do topiramato do organismo. O paciente deve ser bem hidratado.
É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as recomendações mais recentes para o gerenciamento de uma superdose.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1148

Farm. Resp. Subs.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 - Itapevi - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 17/12/2021.

Eurofarma
www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/10/2015	0873873/15-4	10459-GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg
20/10/2016	2408448/16-4	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	O que devo saber antes de utilizar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg
07/06/2017	1126133/17-1	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg
05/03/2018	0165591184	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Interações / Medicamentos / O que devo saber antes de usar este medicamento? - Características Farmacológicas - Contraindicações / Quando não devo usar esse medicamento?	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg
18/06/2018	0484915189	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Item 3 - Quando não devo usar este medicamento?	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg
12/12/2018	1170357181	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Itens: 5,9 e 10 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg
14/02/2020	0463984/20-7	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg

13/01/2021	0164251/21-1	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg
Não aplicável	Não aplicável	10452-GENÉRICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 25 / 50 / 100 mg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TOPIRAMATO

Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	**CNPJ**	61.190.096/0001-92	**Autorização**	1.00.043-8
Processo	25351.711348/2014-81	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	17/08/2015
Nome Comercial	TOPIRAMATO	**Registro**	100431148	**Vencimento do registro**	08/2025
Princípio Ativo	TOPIRAMATO			**Medicamento de referência**	TOPAMAX
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTES
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM REV CT BL AL AL X 60 ATIVA	1004311480010	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses
Princípio Ativo	TOPIRAMATO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**				

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG COM REV CT BL AL AL X 60 ATIVA	1004311480029	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita

Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG COM REV CT BL AL AL X 60 ATIVA	1004311480037	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	-
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	25 MG COM REV CT BL AL AL X 12 ATIVA	1004311480045	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	25 MG COM REV CT BL AL AL X 30 ATIVA	1004311480053	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	-
Restrição de uso	-
Destinação	-
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
6	50 MG COM REV CT BL AL AL X 12 ATIVA	1004311480061	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	50 MG COM REV CT BL AL AL X 30 ATIVA	1004311480071	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	100 MG COM REV CT BL AL AL X 12 ATIVA	1004311480088	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico

Destinação	-
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	100 MG COM REV CT BL AL AL X 30 ATIVA	1004311480096	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A **CNPJ:** - 61.190.096/0008-69 **Endereço:** ITAPEVI - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico
Destinação	-
Tarja	Vermelha sob restrição
Apresentação fracionada	Não

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:	**43.940.618/0001-44**	DUNS®:	**899039432**
Razão Social:	**ELI LILLY DO BRASIL LTDA**		
Nome Fantasia:			
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**14/05/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Demais**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**
Ocorrências Impeditivas indiretas:	**Nada Consta**
Vínculo com "Serviço Público":	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	**05/06/2023**
FGTS	Validade:	**24/01/2023**
Trabalhista **(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**16/06/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**25/03/2023**
Receita Municipal	Validade:	**17/01/2023**

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2023**

CPF: 634.441.942-34 Nome: IVANIR BARREIRA DE JESUS
Ass: _____

FILTROS APLICADOS:

CPF / CNPJ sancionado: 43.940.618/0001-44

LIMPAR

Data da consulta: 16/01/2023 12:08:01
Data da última atualização: 01/2023 (Diário Oficial da União - CEAF) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CNEP) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CEIS) , 01/2023 (Sistema Integrado de Administração Financeira do Governo Federal (SIAFI) - CEPIM) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - Acordos de Leniência)

DETALHAR	CADASTRO	CNPJ/CPF SANCIONADO	NOME SANCIONADO	UF SANCIONADO	ÓRGÃO/ENTIDADE SANCIONADORA	CATEGORIA SANÇÃO	DATA DE PUBLICAÇÃO DA SANÇÃO	VALOR DA MULTA	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 **ELI LILLY DO BRASIL LTDA**, inscrita no **CNPJ 43.940.618/0001-44.**

Esta Certidão tem validade de **30 (trinta) dias.**
Emitida em **16/01/2023 às 14:40:46 horas** (Data e Hora de Porto Velho/RO)
Código de Controle: **9AB6-BB6C-0F64-4CE4-8AFA-1F7C-EC79-5861**

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

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (16/01/2023 às 15:41) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 43.940.618/0001-44.

A condenação por atos de improbidade 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 63C5.9A52.456A.F482 no seguinte endereço: https://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/autenticar_certidao.php

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:	**43.940.618/0001-44**	DUNS®:	**89*****32**
Razão Social:	**ELI LILLY DO BRASIL LTDA**		
Nome Fantasia:			
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**14/05/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Demais**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

Documento(s) assinalado(s) com "*" está(ão) com prazo(s) vencido(s).
Fornecedor possui alguma pendência no Nível de Cadastramento indicado. Verifique mais informações sobre pendências nas funcionalidades de consulta.

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal (Possui Pendência)

Receita Federal e PGFN		Validade:	**17/04/2023**
FGTS		Validade:	**17/12/2022** (*)
Trabalhista	**(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**01/02/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**25/03/2023**
Receita Municipal	Validade:	**17/01/2023**

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2023**

Esta declaração é uma simples consulta e não tem efeito legal

CPF: 277.715.458-90 Nome: PAULA SAMMARTINO DE MAIO
Ass: _____

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
43.940.618/0001-44 **MATRIZ**		**12/12/1973**

NOME EMPRESARIAL
ELI LILLY DO BRASIL LTDA

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA)	PORTE
********	**DEMAIS**

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL
46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
AV MORUMBI	**8264**	********

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
04.703-002	**BROOKLIN PAULISTA**	**SAO PAULO**	**SP**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
FISCAL@LILLY.COM	**(11) 2144-6750/ (11) 2144-6924**

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**03/11/2005**

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 **07/11/2022** às **09:36:48** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

Voltar Imprimir

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

Inscrição: 43.940.618/0001-44

Razão Social: ELI LILLY DO BRASIL LTDA

Endereço: AV MORUMBI 8264 / BROOKLIN PAULISTA / SAO PAULO / SP / 04703-002

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 Servico - 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:07/12/2022 a 05/01/2023

Certificação Número: 2022120701131230021838

Informação obtida em 12/12/2022 09:29:22

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

PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO POSITIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS COM EFEITO DE NEGATIVA

Nome: ELI LILLY DO BRASIL LTDA (MATRIZ E FILIAIS)
CNPJ: 43.940.618/0001-44
Certidão nº: 45735645/2022
Expedição: 18/12/2022, às 14:24:34
Validade: 16/06/2023 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **ELI LILLY DO BRASIL LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **43.940.618/0001-44**, **CONSTA** do Banco Nacional de Devedores Trabalhistas em face do inadimplemento de obrigações estabelecidas no(s) processo(s) abaixo, com débito garantido ou exigibilidade suspensa:

0000848-69.2018.5.13.0001 - TRT 13ª Região * (1ª VARA DO TRABALHO DE JOÃO PESSOA)

* Débito garantido por depósito, bloqueio de numerário ou penhora de bens suficientes.

Total de processos: 1.

Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.° 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022.

Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.

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

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

Certidão emitida gratuitamente.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE

A Certidão Positiva de Débitos Trabalhistas, com os mesmos efeitos da negativa (art. 642-A, § 2°, da Consolidação das Leis do Trabalho), atesta a existência de registro do CPF ou do CNPJ da pessoa sobre quem versa a certidão no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas, cujos débitos estejam com exigibilidade suspensa ou garantidos por depósito, bloqueio de numerário, penhora de bens suficientes ou, ainda, tenha sido deferida, no caso de empresa, a sua recuperação judicial, de acordo com a Lei 11.101/2005.

ELI LILLY DO BRASIL LTDA
CNPJ: 43.940.618/0001-44
AV MORUMBI 8264 - BROOKLIN
Sao Paulo - SP
CEP: 04703-002
Telefone: 11 2144 6934/6985/6947 - Fax: 11 5096 5608
E-mail: gestaodevendas@lilly.com

À
FES RONDONIA
AV FARQUAR 2986 - PEDRINHAS
PORTO VELHO - RO

DECLARAÇÃO

PREGAO ELETRONICO Nº 633/2022
Processo Nº 0036.084920/2022-89
Data de Abertura dia 19/12/2022 às 09:30

A ELI LILLY Do BRASIL LTDA, inscrita no CNPJ nº 43.940.618/0001-44, por intermédio de seu representante Legal, DECLARA, sob as penas da Lei, que não utiliza a mão-de-obra direta ou indireta de menores de 18 (dezoito) anos para a realização de trabalhos noturnos, perigosos ou insalubres, bem como não utiliza, para qualquer trabalho, mão-de-obra direta ou indireta de menores de 16 (dezesseis) anos, exceto na condição de aprendiz a partir de 14(quatorze) anos, conforme determinação Constitucional e Lei 9.854/99.

São Paulo, 19 de dezembro de 2022.



PAULA SAMMARTINO DE MAIO
ANALISTA GESTAO VENDAS
RG: 35.324.254-8 SSP-SP
CPF: 277.715.458-90

PODER JUDICIÁRIO

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO

CERTIDÃO ESTADUAL DE DISTRIBUIÇÕES CÍVEIS

CERTIDÃO Nº: 2214721 **FOLHA: 1/1**

A autenticidade desta certidão poderá ser confirmada pela internet no site do Tribunal de Justiça.

A Diretoria de Serviço Técnico de Informações Cíveis do(a) Comarca de São Paulo - Capital, no uso de suas atribuições legais,

CERTIFICA E DÁ FÉ que, pesquisando os registros de distribuições de **PEDIDOS DE FALÊNCIA, CONCORDATAS, RECUPERAÇÕES JUDICIAIS E EXTRAJUDICIAIS**, anteriores a 04/12/2022, verificou **NADA CONSTAR** como réu/requerido/interessado em nome de: **********

ELI LILLY DO BRASIL LTDA, CNPJ: 43.940.618/0001-44, conforme indicação constante do pedido de certidão.**********

Esta certidão não aponta ordinariamente os processos em que a pessoa cujo nome foi pesquisado figura como autor (a). São apontados os feitos com situação em tramitação já cadastrados no sistema informatizado referentes a todas as Comarcas/Foros Regionais e Distritais do Estado de São Paulo.

A data de informatização de cada Comarca/Foro pode ser verificada no Comunicado SPI nº 22/2019.

Esta certidão considera os feitos distribuídos na 1ª Instância, mesmo que estejam em Grau de Recurso.

Não existe conexão com qualquer outra base de dados de instituição pública ou com a Receita Federal que verifique a identidade do NOME/RAZÃO SOCIAL com o CPF/CNPJ. A conferência dos dados pessoais fornecidos pelo pesquisado é de responsabilidade exclusiva do destinatário da certidão.

A certidão em nome de pessoa jurídica considera os processos referentes à matriz e às filiais e poderá apontar feitos de homônimos não qualificados com tipos empresariais diferentes do nome indicado na certidão (EIRELI, S/C, S/S, EPP, ME, MEI, LTDA).

Esta certidão só tem validade mediante assinatura digital.

Esta certidão é sem custas.

São Paulo, 5 de dezembro de 2022.

PEDIDO N°: 0062240501

ASSINATURA TJSP SAJ DIGITAL

ELI LILLY DO BRASIL LTDA
CNPJ: 43.940.618/0001-44
AV MORUMBI 8264 - BROOKLIN
Sao Paulo - SP
CEP: 04703-002
Telefone: 11 2144 6934/6985/6947 - Fax: 11 5096 5608
E-mail: gestaodevendas@lilly.com

À
FES RONDONIA
AV FARQUAR 2986 - PEDRINHAS
PORTO VELHO - RO

DECLARAÇÃO

PREGAO ELETRONICO Nº 633/2022
Processo Nº 0036.084920/2022-89
Data de Abertura dia 19/12/2022 às 09:30

Eu, PAULA SAMMARTINO DE MAIO, representante legal da empresa ELI LILLY DO BRASIL LTDA, interessada em participar do processo licitatório PREGAO ELETRONICO nº 633/2022, Processo nº 0036.084920/2022-89, DECLARO, sob as penas da lei, de que a empresa dispõe e reúne condições para apresentar, no momento oportuno, o Alvará de Licença e Autorização de Funcionamento (Alvará Sanitário compatível com o objeto da licitação) vigente/atualizado, emitido por Órgão de Vigilância Sanitária local (Estadual e/ou Municipal) do fornecedor proponente e/ou se o proponente for o fabricante ou detentor do registro do produto no Brasil

São Paulo, 19 de dezembro de 2022.



PAULA SAMMARTINO DE MAIO
ANALISTA GESTAO VENDAS
RG: 35.324.254-8 SSP-SP
CPF: 277.715.458-90

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CMVS: **355030801-464-002997-1-5** DATA DE VALIDADE: **03/03/2023**

Nº PROCESSO:
Nº PROTOCOLO: **6018.2021/0096871-0** DATA DO PROTOCOLO: **20/12/2021**
SUBGRUPO: **DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO: **COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE: **4644-3/01 COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO**
OBJETO LICENCIADO: **ESTABELECIMENTO**

DETALHE:

RAZÃO SOCIAL: **ELI LILLY DO BRASIL LTDA** CNPJ ALBERGANTE:
NOME FANTASIA: **ELI LILLY DO BRASIL LTDA**
CNPJ / CPF: **43.940.618/0001-44**
LOGRADOURO: **Avenida MORUMBI** NÚMERO: **8264**
COMPLEMENTO:
BAIRRO: **brooklin**
MUNICÍPIO: **SÃO PAULO**
CEP: **04703-000** UF: **SP**
PÁGINA DA WEB:

RESPONSÁVEL LEGAL: **ORLANDO VITOR DA SILVA**
CPF: **00182793842** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **FELIPE BOMANS ZERILLO DA SILVA**
CPF: **37056847870** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **76.601** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **NATASCHA DE SOUSA GALVÃO**
CPF: **32551106885** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **94972** UF: **SP**

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CMVS: **355030801-464-002997-1-5** DATA DE VALIDADE: **03/03/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:

INSUMO FARMACÊUTICO	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	IMPORTAR
INSUMO FARMACÊUTICO SUJEITO AO CONTROLE ESPECIAL	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	IMPORTAR
MEDICAMENTO	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	DISTRIBUIR
	IMPORTAR
MEDICAMENTO SUJEITO AO CONTROLE ESPECIAL	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	DISTRIBUIR
	IMPORTAR

**O(A) AUTORIDADE SANITÁRIA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE SÃO PAULO
CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.**

SÃO PAULO — LOCAL

30/12/2021 — DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1643913355731

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

Benenutri Comercial LTDA ME / 20.720.905/0001-43 25351.356365/2021-70 / 3107872 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 3732537218 ---------- LOTUS SERVICOS CONSULTORIA E COMERCIO EIRELI / 43.175.780/0001-13 25351.633385/2021-70 / 4039825 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4264719216 ---------- Indústria de Cosméticos Vale Petro Eireli / 16.974.554/0001-20 25351.577299/2021-70 / 3109081 712 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4155987210 ---------- MASTER FORMULA FARMACIA DE MANIPULACAO LTDA / 71.605.265/0194-23 25351.635167/2021-70 / 7856548 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266620211 ---------- AMERSON LINS RODRIGUES / 29.919.681/0002-59 25351.657136/2021-70 / 7856076 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4319062216 ---------- TRANSJUCA TRANSPORTES RODOVIARIOS LTDA ME / 08.772.132/0001-43 25351.378415/2021-70 / 1265728 701 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 3776614218 ---------- ARRUDA &NUNES LTDA / 28.503.369/0001-36 25351.613945/2021-70 / 7856171 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4230427210 ---------- HELP SAUDE STORE LTDA / 43.732.484/0001-76 25351.684613/2021-70 / 1265490 702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4370411211 ---------- ORLANDO C V JUNIOR / 42.744.075/0001-27 25351.553149/2021-71 / 7856001 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114039217 ---------- NATPEL INDUSTRIA COMERCIO E REPRESENTACOES EIRELI / 17.946.785/0001-92 25351.634607/2021-71 / 4039873 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4265044212 ---------- DROGATIM DROGARIAS LTDA / 06.198.619/0089-70 25351.635174/2021-71 / 7856608 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266639212 ---------- ADRIANO G CALHEIROS DA SILVEIRA E CIA LTDA / 41.013.597/0001-96 25351.657143/2021-71 / 7856122 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4319083219 ---------- HELP SAUDE STORE LTDA / 43.732.484/0001-76 25351.700702/2021-71 / 4039891 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4398611215 ---------- MARLEANNE GOMES MAIA / 43.592.193/0001-20 25351.607761/2021-71 / 7857085 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4211934211 ---------- Atomy do Brasil Cosmeticos Ltda / 40.486.928/0001-42 25351.656333/2021-71 / 8236809 859 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - IMPORTADORA / 4317782219 ---------- FARMACIA PREÇO BAIXO DE RIO POSSMOSER LTDA / 42.082.421/0001-59 25351.414113/2021-72 / 7849184 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 3843102215 ---------- EXPRESSO ATUALLE TRANSPORTES EIRELI / 24.740.370/0001-23 25351.656397/2021-72 / 3109141 737 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4317820218 ---------- MELHORFARMA LTDA - ME / 09.595.484/0001-33 25351.700981/2021-72 / 8236675 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4398813217 ---------- START SHOP COMERCIO DE PRODUTOS DE LIMPEZA LTDA / 08.318.030/0001-52 25351.584388/2021-72 / 3109032 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4171404215 ---------- Bioclimas Sistemas Ltda / 38.538.951/0001-91 25351.700692/2021-73 / 8236689 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4398601210 ---------- RAIA DROGASIL S/A / 61.585.865/2801-70 25351.620294/2021-74 / 7856457 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4245216213 ---------- M S MELO DRUGSTORE EIRELI / 41.630.721/0001-62 25351.635199/2021-75 / 7856673 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266667218 ---------- N. DALILA ROCHA DOS SANTOS ANDRADE / 43.042.090/0001-96 25351.657168/2021-75 / 7856335 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4319140211 ---------- INGRID ELPIDES DO NASCIMENTO / 22.541.853/0001-73 25351.710581/2021-75 / 8236571 860 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - VAREJISTA / 4424045218 ---------- BIO MEDS PHARMACEUTICA LTDA / 42.291.155/0001-74 25351.549445/2021-77 / 7856062 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4110717219 ---------- SCHMIDT LOGISTICA EXPRESSA LTDA / 41.260.550/0001-27 25351.604217/2021-77 / 4039860 728 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4209805211 ---------- TRACKMED LOGISTICA E TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS LTDA / 36.588.307/0001-00 25351.710831/2021-77 / 1265793 701 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4424354211 ---------- Contourline Equipamentos Médicos e Diagnósticos Ltda / 14.458.149/0002-04 25351.275735/2021-79 / 8236861 861 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTO PARA SAÚDE - FABRICANTE / 3579085212 ---------- CWS FARMACIAS / 43.159.354/0001-96 25351.607754/2021-79 / 7856886 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4211918219 ---------- TATIANE DE SOUZA SILVA FARMÁCIA / 34.130.681/0001-24 25351.553147/2021-81 / 7855985 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114033218 ---------- dimedical comércio e representação de material médico e hospitalar ltda / 18.241.874/0001-04 25351.634570/2021-81 / 8236644 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4265034217 ---------- MARTINS INDUSTRIA DE COSMETICOS E PRODUTOS DE BELEZA LTDA / 41.608.987/0001-09 25351.635750/2021-81 / 4040057 721 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS PARA HIGIENE - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4268722211 ---------- ANA FLAVIA DE OLIVEIRA LTDA / 43.554.656/0001-69 25351.625011/2021-81 / 7857358 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4249199211 ---------- DROGARIA MODENA LTDA / 28.525.600/0014-07 25351.635165/2021-81 / 7856521 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266614217 ---------- IGOR ALFIERI B PACUSSICH LTDA / 42.793.924/0001-32 25351.669239/2021-82 / 7856080 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4339304217 ---------- FARMAK COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - FILIAL 2 / 07.410.686/0003-08 25351.635172/2021-82 / 7856582 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266633213 ---------- MASTER FORMULA FARMACIA DE MANIPULAÇAO LTDA / 71.605.265/0203-59 25351.657141/2021-82 / 7856119 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4319077214 ---------- D. F. DROGARIA EIRELI ME / 74.433.285/0001-90 25351.613950/2021-82 / 7856352 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4230442213 ---------- DROGARIA VITORIA DE SAO PEDRO DA ALDEIA LTDA / 12.485.505/0005-04 25351.607713/2021-82 / 7856994 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4211888213 ---------- ROBERTO DO VALE MACHADO / 42.890.933/0001-41 25351.710727/2021-82 / 8236891 860 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - VAREJISTA / 4424227219 ---------- RCR DROGARIA LTDA / 40.412.847/0001-06 25351.553154/2021-83 / 7856059 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114054211 ---------- SAUDE POTIGUAR COMERCIO DE MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA / 42.877.232/0001-72 25351.656395/2021-83 / 8236830 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4317818213 ---------- RCMED DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 39.563.273/0001-80 25351.701013/2021-83 / 8236661 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4398838210 ---------- VERKO LOGISTICA EIRELI / 29.794.317/0001-29 25351.700556/2021-83 / 3109106 737 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4398445218 ---------- L DO R V FREITAS / 36.978.270/0001-19 25351.635207/2021-83 / 7856747 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266691211 ---------- DROGARIA VIEIRA E CARVALHO LTDA / 42.694.897/0001-40 25351.602899/2021-83 / 7856901 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4207560212 ---------- DOUTOR DENTAL PRODUTOS ODONTOLÓGICOS LTDA / 41.222.505/0001-88 25351.684682/2021-83 / 8236692 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4370479215 ---------- RCMED DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 39.563.273/0001-80 25351.700852/2021-84 / 3109063 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4398715215 ---------- LOTUS SERVICOS CONSULTORIA E COMERCIO EIRELI / 43.175.780/0001-13 25351.633866/2021-85 / 8236536 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4264810213 ---------- TRANSPORTHOS TRANSPORTES E LOGISTICA LTDA / 33.270.937/0001-36 25351.634757/2021-85 / 4040043 728 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4265177212 ---------- VERKO LOGISTICA EIRELI / 29.794.317/0001-29 25351.700563/2021-85 / 8236718 862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 4398461213 ---------- FARMACOM DISTRIBUIDORA HOSPITALAR LTDA / 14.860.501/0001-52 25351.213069/2021-85 / 3109123 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 3445421218 ---------- FARMACIA BENICIO &VALENTINA LTDA / 43.496.879/0001-17 25351.466781/2021-85 / 7856869 70152 - AFE/AE - RECURSO ADMINISTRATIVO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4484177219 ---------- VITALMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 42.441.595/0001-60 25351.684812/2021-88 / 8236951 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4370605211 ---------- MASTER FORMULA FARMACIA DE MANIPULACAO LTDA / 71.605.265/0193-42 25351.614873/2021-88 / 7856430 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4234534211 ---------- LUPATINI E PINHEIRO INSTITUTO DE MANIPULAÇÃO LTDA / 06.157.933/0003-35 25351.758827/2021-90 / 7841896 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 2737032211 ---------- NEO DISTRIBUIDORA MATERIAL MEDICO E CIRURGICO EIRELI / 36.729.364/0001-54 25351.642608/2021-90 / 8236921 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4282263211 ---------- DROGARIA GLICERIO RIO PRETO LTDA / 22.657.256/0001-09 25351.516318/2021-91 / 7855906 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4043055213 ---------- Adriana Cassiolato Gimenez ME / 34.865.494/0001-99 25351.700593/2021-91 / 3109110 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4398498214 ---------- PEREIRA BRAZIL COMERCIO ATACADISTA LTDA / 35.289.159/0001-52 25351.702583/2021-91 / 8236584 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4404190212 ---------- MASTER FORMULA FARMACIA DE MANIPULACAO LTDA / 71.605.265/0175-60 25351.607750/2021-91 / 7857037 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4211907213 ---------- GUSTAVO RUY SANTOS COSTA EIRELI / 43.045.141/0001-33 25351.553145/2021-92 / 7855968 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114027213 ---------- HORTOPHARMA PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 42.478.876/0001-98 25351.577591/2021-92 / 1265671 702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4156322211 ---------- NORTE MED COMECIO DE EQUIPAMENTOS HOSPITALARES EIRELI / 42.178.659/0001-82 25351.526091/2021-92 / 8236857 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4039921216 ---------- RCMED DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 39.563.273/0001-80 25351.701004/2021-92 / 4039887 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4398827218 ---------- ARTUR SILVA E MATIAS PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA / 43.052.150/0001-51 25351.465666/2021-93 / 7856781 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 3940748219 ---------- MICHELLE MARIA SANTANA DA SILVA / 32.373.999/0001-00 25351.553152/2021-94 / 7856031 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114048216 ---------- RAIA DROGASIL S/A / 61.585.865/2723-13 25351.603192/2021-94 / 7856915 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4208115217 ---------- O. DE SOUZA DUARTE / 13.010.104/0001-29 25351.635205/2021-94 / 7856720 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266685216 ---------- L G COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 42.252.826/0001-98 25351.476950/2021-95 / 7856764 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 3958245211 ---------- MARCOS PAULO DA SILVA - ME / 10.333.575/0001-80 25351.657157/2021-95 / 7856227 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4319111218 ---------- GUARD ARMAZENS E LOGISTICA LTDA / 19.533.912/0001-57 25351.684715/2021-95 / 4039920 746 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - ARMAZENADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4370512212 ---------- L P DOS SANTOS COMERCIO VAREJISTA DE PROD. FARMACEUTICOS EIRELI / 17.302.869/0001-93 25351.738238/2021-95 / 7841908 70152 - AFE/AE - RECURSO ADMINISTRATIVO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 2759917215 ---------- M HELENA &MESQUITA FARMACIA LTDA / 40.795.736/0001-18 25351.432966/2021-96 / 7856824 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 3874721219 ---------- TRANSCOURIER LTDA ME / 03.220.264/0001-49 25351.583581/2021-96 / 3108990 737 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4171246211 ---------- FHF Indústria e Comércio de Cosméticos Limitada / 40.211.680/0001-07 25351.669389/2021-96 / 4040030 721 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS PARA HIGIENE - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4339766216 ---------- MAIRA BRUNETI ALVES / 30.124.611/0001-02 25351.710605/2021-96 / 4039842 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4424074218 ---------- SONATTA COMERCIO VAREJISTA DE PRODUTOS AUDITIVOS - LTDA / 33.457.952/0001-98 25351.829550/2021-97 / 8236888 860 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - VAREJISTA / 2923930215 ---------- J. SLEIMAN S.A COMÉRCIO DE PRODUTOS DE HIGIENE E ALIMENTOS / 07.216.054/0002-19 25351.656435/2021-97 / 8236843 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4317841215 ---------- DROGARIA + ECONOMIA LTDA / 43.023.359/0001-97 25351.635195/2021-97 / 7856642 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266657211 ---------- LEMED COMERCIO DE MATERIAL E MEDICAMENTOS HOSPITALARES EIRELI / 37.931.064/0001-16 25351.710820/2021-97 / 1265780 702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4424337219 ---------- EZEFARMA LTDA / 43.651.925/0001-05 25351.432973/2021-98 / 7857114 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 3874741213 ---------- HELP SAUDE STORE LTDA / 43.732.484/0001-76 25351.684810/2021-99 / 8236948 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4370601215 ---------- LOGMAX - SOLUÇÕES LOGISTICAS EIRELI / 23.318.026/0001-88 25351.413892/2021-99 / 8234630 862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 3842529210 ---------- QUALIMED EQUIPAMENTOS MEDICO HOSPITALAR / 25.072.030/0001-34 25351.302551/2021-99 / 8236752 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 3631471211

RESOLUÇÃO RE Nº 4.389, DE 24 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, 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.

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

STODULSKI &STODULSKI LTDA / 05.240.068/0001-61
25351.047622/2003-01 / 0391539
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 4169682214

EMPRESA DE TRANSPORTES PAJUÇARA LTDA / 53.237.962/0001-25
25351.248812/2019-01 / 3086961
7056 - AFE/AE - Recurso Administrativo - DEMAIS EMPRESAS (exceto farmácia e drogaria) / 4320888219

NATYFLORA INDUSTRIA E COMERCIO EIRELI / 02.871.894/0001-10
25351.346996/2018-85 / 4000506
724 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - RAZÃO SOCIAL / 4247529218

SHOPPING DROGARIA MEDICAMENTOS &PERFUMARIA EIRELI - ME / 10.524.830/0001-71
25351.159111/2014-86 / 7135518
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 3633388213

POUPE MAIS FARMA IAPU LTDA / 24.021.768/0001-00
25351.297802/2014-87 / 7185079
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4261771215

E.K SENHORINHA EIRELI / 13.662.444/0001-34
25351.239915/2013-87 / 0932760
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4372055212

FARMACIA AGRAMED LTDA / 24.072.984/0001-84
25351.982971/2016-88 / 7453204
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 4534218211

FARMATTANA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS E COSMÉTICOS EIRELLI - EPP / 05.215.792/0035-84
25351.515101/2017-88 / 7543267
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 4173206215

FARMACIA AGRAMED LTDA / 24.072.984/0001-84
25351.982971/2016-88 / 7453204
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4534185211
---
zelena com. de prods. farmacêuticos ltda. / 01.662.496/0001-21
25351.252761/2006-90 / 0463541
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 4284025212

DROGARIA RPG LTDA / 39.907.109/0001-42
25351.986374/2021-90 / 7782200
70152 - AFE/AE - RECURSO ADMINISTRATIVO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4354896212

GOLD FARMA LTDA / 00.436.206/0001-69
25351.672231/2013-93 / 7053267
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4212443213

DROGARIA SANTA BARBARA LTDA / 00.819.466/0001-13
25351.314227/2014-94 / 7194862
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 3777983214

FARMIX DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS S/A / 07.122.223/0001-70
25351.090947/2015-94 / 8117394
829 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - RAZÃO SOCIAL / 4156085210

PRISCILA A. J. BINS DROGARIA LTDA / 10.516.411/0001-98
25351.091772/2009-94 / 0587222
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4551299210

DROGATIM DROGARIAS LTDA / 06.198.619/0047-11
25351.574065/2013-95 / 7035632
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 4173200216

Bio Star Distribuidora de Cosmeticos Eireli / 22.163.485/0001-77
25351.373272/2019-95 / 4011388
751 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - ENDEREÇO MATRIZ / 4247699211

DIMED S/A DISTRIBUIDORA DE MEDICMENTOS / 92.665.611/0025-44
25351.054256/2014-96 / 7123018
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 4284023216

DIMED s/A DISTRIBUIDORA DE mEDICAMENTOS / 92.665.611/0229-01
25351.590379/2014-96 / 7318209
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4534197214
25351.590379/2014-96 / 7318209
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 4534214218

CARGO EXPRESS TRANSPORTE E LOGISTICA LTDA / 41.179.782/0001-55
25351.413821/2021-96 / 8234643
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 3842464215

Astera Comércio, Importação, Exportação e Representação LTDA / 38.116.102/0001-40
25351.421632/2021-97 / 8234796
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 3857342218

DROGARIA SILVEIRA LTDA ME / 50.750.157/0001-02
25351.428255/2014-98 / 7244439
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4357775210

Astera Comércio, Importação, Exportação e Representação LTDA / 38.116.102/0001-40
25351.421262/2021-98 / 4038878
7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 3857217219

HIPER FARMA LTDA / 29.474.162/0001-43
25351.220445/2021-98 / 1252530
7155 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA - ENDEREÇO MATRIZ / 4247660217

FARMACIA REGIONAL LTDA - ME / 24.174.597/0001-59
25351.118418/2016-99 / 7459471
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 3633392211

LOGMAX - SOLUÇÕES LOGISTICAS EIRELI / 23.318.026/0001-88
25351.413892/2021-99 / 8234630
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 3842231211

CIMED INDUSTRIA S.A / 02.814.497/0001-07
25000.027881/99-22 / 1043810
7056 - AFE/AE - Recurso Administrativo - DEMAIS EMPRESAS (exceto farmácia e drogaria) / 4341380214

GOWAN PRODUTOS AGRICOLAS LTDA / 67.148.692/0001-90
25351.015672/00-34 / 3023680
732 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - RAZÃO SOCIAL / 2822756210

SUMITOMO CHEMICAL DO BRASIL REPRESENTACOES LTDA / 42.462.952/0001-77
25351.018552/01-70 / 3025863
714 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - ENDEREÇO MATRIZ / 4264805210

ELI LILLY DO BRASIL LTDA / 43.940.618/0001-44
25001.013586/83 / 1012603
7160 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA - REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4247764217

RESOLUÇÃO RE Nº 4.390, DE 24 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, 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.

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

gomed comercio de produtos hospitalares eireli - me / 20.486.074/0001-97
25351.665103/2017-17 / 8159524
877 - AFE - CANCELAMENTO - PRODUTOS PARA SAÚDE / 4069448217

D. L. GARCIA / 33.165.057/0001-08
25351.335433/2019-42 / 7660075
7044 - AFE - CANCELAMENTO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 2806266213

RESOLUÇÃO RE Nº 4.391, DE 24 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

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

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

BM DENTAL LTDA / 32.956.649/0001-77
25351.684960/2021-01 /
856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4370724210
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação de Relatório de Inspeção que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitido pela autoridade sanitária local competente, conforme disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014. Conforme estabelecido pelo art. 51, da Lei 6.360/76 e pelo art. 3º do Decreto 8.077/13, a Autorização emitida pela Anvisa precede o licenciamento sanitário.

RJG Empreendimentos farmaceuticos LDA / 40.176.465/0001-12
25351.635179/2021-02 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266651211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC 275/2019, contrariando o Art. 11 da RDC nº 275/2019 e Art. 3º da RDC nº 25/2011.

DROGARIA IMPERIO TOP - LTDA / 41.307.526/0001-04
25351.635203/2021-03 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4266679211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC 275/2019, contrariando o Art. 11 da RDC nº 275/2019 e Art. 3º da RDC nº 25/2011.
---
distverde com de prod alimenticios ltda / 19.730.003/0001-09
25351.560070/2021-04 /
723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4125996211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 4459841/21-6, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. A empresa não apresentou relatório de inspeção com o novo endereço.

JEFERSON ALBARRAN VIEIRA / 17.679.674/0001-67
25351.700584/2021-09 /
856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4398478213
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
A empresa já possui AFE vigente para a classe de produtos solicitada, nº 8.22096-6, contrariando o disposto na RDC nº 222/2006 e Lei nº 9.782/1999.

FLAVIO DOS SANTOS TRESINARI / 21.411.293/0001-70
25351.635963/2021-11 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4269596211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
A empresa já possui AFE vigente, nº 0178006, contrariando o disposto na RDC nº 222/2006 e Lei nº 9782/99.

FARMADROGA NECO LTDA EPP / 42.954.466/0001-76
25351.613948/2021-11 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4230436219
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

TOP FARMA COMERCIO EIRELI / 40.760.960/0001-74
25351.657137/2021-14 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4319065211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

IZABELA CELES SILVA SIQUEIRA / 28.823.781/0001-33
25351.684651/2021-22 /

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos para os devidos fins que a empresa **ELI LILLY DO BRASIL LTDA,** com sede na Av. Morumbi, 8264 - Brooklin – Santo Amaro - São Paulo – SP, inscrita no CNPJ nº 43.940.618/0001-44, cumpriu com as obrigações e prazos estabelecidos com esta Instituição, no fornecimento do medicamento: **INSULINA LISPRO 100 UI/ml - caneta.**

DATA DA ENTREGA	EMPENHO	NF	QUANT.
30/04/2019	19001682	305.217	16.000
20/02/2019	19001682	299.856	40.000
12/12/2019	18030458	296.594	11.700
17/01/2019	18033237	297.604	10.000
15/01/2019	18030458	297.062	9.740
15/01/2019	18030458	297.063	9.740

Por ser verdade firmamos o presente.

Curitiba, 02 de Dezembro de 2.019

Atenciosamente,

Marise do Carmo P. Machado
CORECON-PR nº 4934-4
Chefe DVOSP/CEMEPAR

OF. DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS DO 13º SUBDISTRITO DO BUTANTÃ-SÃO PAULO-SP
DR. EVANDRO DA CUNHA - OFICIAL
AUTENTICO ESTA CÓPIA REPROGRÁFICA, CONFORME O ORIGINAL A MIM APRESENTADO, DOU FÉ.
S.P. 07 DEZ 2019 POR AUTENTICADO R$ 3,60
ANA VICTORIA OLIVEIRA SILVA - ESCR. AUT.
FABIO RUSSO DE OLIVEIRA - ESCR. AUT.
115182 AUTENTICAÇÃO
AU1021AZ0698935

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Vimos comprovar a aptidão técnica e bom desempenho da empresa **Eli Lilly do Brasil Ltda**, situada á Av. Morumbi nº. 8.264 – São Paulo – SP, Cep: 04703-002 Caixa Postal 21314, CNPJ nº. 43.940.618/0001-44, Inscrição Estadual nº. 100.028.990.113, visto que a mesma é nossa fornecedora, atendendo a todas as exigências técnicas, administrativa e prazos, não tendo nada e nenhum fator que a desabone.

Para tanto, especificamos abaixo as notas de fornecimento:

Nota Fiscal	Data	Descrição	Quantidade
268706	18/01/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	274.400
272194	27/02/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	162.400
277286	24/04/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	134.400
277287	24/04/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	134.400
280217	23/05/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	131.600
281851	30/05/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	56.000
283014	20/06/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	224.000
286079	17/07/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	159.096
290103	27/08/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	217.000
293211	28/09/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	187.600
295712	31/10/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	182.000
297886	29/11/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	184.800
299284	19/12/2007	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	218.400
301437	30/01/2008	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	280.000
303837	28/02/2008	Evista 60 mg. cx. c/ 28 comp.	112.000

São Paulo, 17 de Março de 2008.

INTERLAB FARMACÊUTICA LTDA.

LAERCIO VERISSIMO DOS SANTOS - Sócio
RG. 3.994.326 - CPF. 069.143.818-87
RUA GAURAMA, 980 - SP

Oficial De Reg. Civil das Pessoas Naturais e Tabelião de Notas do 22.º Subdistrito Tucuruvi - SP
Bel. Maria Elena C. Costa Neves - Oficial / Tabeliã
Av. Nova cantareira, 1438 - CEP: 02330-001 - Fone: (11) 2953-0125 - Tucuruvi - São Paulo/SP - www.cartoriotucuruvi.com.br

Reconheco por Semelhanca S/V 1 firmas(s) de:*****
(1)(516131)LAERCIO VERISSIMO DOS SANTOS

Selo(s): 535692-1100AA

Sao Paulo 08 de outubro de 2012. Em Test ___da ver

Gisely Pereira Silva - Escrevente
Carimbo 46862 Total R$ 4,00 Pedido 199

VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE

Gisely Pereira Silva
Escrevente

1100AA535692

13 JUN. 2016

COLÉGIO NOTARIAL DO BRASIL - SP

115162 AUTENTICAÇÃO

1021AW0596044

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Vimos comprovar a aptidão técnica e bom desempenho da empresa **Eli Lilly do Brasil Ltda**, situada á Av. Morumbi nº. 8.264 – São Paulo – SP, Cep: 04703-002 Caixa Postal 21314, CNPJ nº. 43.940.618/0001-44, Inscrição Estadual nº. 100.028.990.113, visto que a mesma é nossa fornecedora, atendendo a todas as exigências técnicas, administrativa e prazos, não tendo nada e nenhum fator que a desabone.

Para tanto, especificamos abaixo as notas de fornecimento:

Nota Fiscal	Data	Descrição	Quantidade
301577	31/01/2008	Fortéo caneta c/ 28 doses	500
303704	28/02/2008	Fortéo caneta c/ 28 doses	180
304237	10/03/2008	Fortéo caneta c/ 28 doses	232
309311	07/05/2008	Fortéo caneta c/ 28 doses	60
310639	29/05/2008	Fortéo caneta c/ 28 doses	600

São Paulo, 03 de Junho de 2008.

INTERLAB FARMACÊUTICA LTDA.

LAÉRCIO VERISSIMO DOS SANTOS JÚNIOR - Sócio
RG. 7.865.931 - CPF. 034.113.418-07
RUA MARIA LOPES, 597 - SP

Ofício De Reg. Civil das Pessoas Naturais e Tabelião de Notas do 22.º Subdistrito Tucuruvi - SP
Bel. Maria Elena C. Costa Neves - Oficial / Tabeliã
Av. Nova cantareira, 1438 - CEP: 02338-001 - Fone: (11) 2953-9165 - Tucuruvi - São Paulo/SP - www.cartoriotucuruvi.com.br
Reconheço por Semelhança a firma de LAERCIO VERISSIMO DOS SANTOS JUNIOR (483581). Dou Fé.
Selo nº AA516775.*0043.7949784.*1
São Paulo-SP, 21 de junho de 2012. Em Test.º ___ da verdade
ROGERIO DE SOUSA PEREIRA - Escrevente
Valor Unitario: 4.00, Valor Total: 4.00
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE

Rogerio de Sousa Pereira
Oficial de Registro Civil das Pessoas Naturais e Tabelião de Notas do 22º Subdistrito - Tucuruvi - SP
AA516775

Of. de Registro Civil das Pessoas Naturais do 13º Subdistrito do Butantã - São Paulo - SP
Dr. Evandro da Cunha - Oficial
Autentico esta cópia reprográfica, conforme o original a mim apresentado. Dou fé.
13º S.P.
15 MAIO 2018
POR AUTENTICAÇÃO R$ 3,50
MARCELO NEVES DE OLIVEIRA - ESCR. AUT.
FABIO RUSSO DE OLIVEIRA - ESCR. AUT.
Colégio Notarial do Brasil
115162
AUTENTICAÇÃO
1021AY07 4106

Serviço Público Federal
Conselho Federal de Farmácia

CERTIDÃO DE REGULARIDADE

CRF SP
CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Reg Nº: 00328

Nome do Estabelecimento: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

CNPJ: 43940618000144

Razão Social: ELI LILLY BRASIL LTDA

Endereço: AV MORUMBI 8264 BROOKLIN

Município: SAO PAULO - SP

Ramo de Atividade: DIST MED/PROD PARA SAUDE

Horário de Funcionamento do Estabelecimento:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui) Das 08:00h às 17:30
Rotina2: (Sex) Das 08:00h às 12:00

Responsável Técnico

		CRF:
Dr. FELIPE BOMANS ZERILLO DA SILVA	FARMACÊUTICO	76601

Horário de Assistência:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui) Das 08:00h às 17:30 (Intervalo Das 12:00h às 13:00h)
Rotina2: (Sex) Das 08:00h às 12:00

Farmacêutico(s) Substituto(s)

		CRF:
Dra. NATASCHA DE SOUSA GALVAO	FARMACÊUTICO	94972

Horário de Assistência:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui) Das 08:00h às 17:30 (Intervalo Das 12:00h às 13:00h)
Rotina2: (Sex) Das 08:00h às 12:00

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

Certificamos que o estabelecimento a que se refere esta Certidão de Regularidade está inscrito neste Conselho Regional de Farmácia, atendendo o que dispõem os artigos 22, parágrafo único e 24, da Lei nº 3.820/60 e do Título IX da Lei nº 6.360/76. Tratando-se de Farmácia e Drogaria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos Responsáveis Técnicos.

Essa certidão foi expedida em 16 DE NOVEMBRO DE 2022

A validade dessa certidão deve ser consultada no portal www.crfsp.org.br.

SÃO PAULO, 16 DE NOVEMBRO DE 2022

Assinatura do Presidente do CRF
Dr. Marcelo Polacow Bisson
CRF-SP: 13573

Consulte a validade desta certidão no portal www.crfsp.org.br.

ELI LILLY DO BRASIL LTDA
CNPJ: 43.940.618/0001-44 - I.E.: 100.028.990-113 - I.M.: 8.062.151-1
AV MORUMBI 8264 - BROOKLIN
Sao Paulo - SP
CEP: 04703-002
Telefone: 11 2144 6934/6985/6947 - Fax: 11 5096 5608
E-mail: gestaodevendas@lilly.com
www.lilly.com.br

Sao Paulo - SP, 19 de Dezembro de 2022

À
FES RONDONIA
AV FARQUAR 2986 - PEDRINHAS
CEP: 76820-408
PORTO VELHO - RO

Referência : PREGAO ELETRONICO Nº 633/2022
Processo Nº 0036.084920/2022-89
Data de Abertura dia 19/12/2022 às 09:30

Prezados Senhores,

Atendendo a licitação em referência apresentamos a seguir nossa proposta.

Condições gerais da proposta:

Validade da Proposta : 90 (noventa) dias.
Prazo de Entrega : Máximo de 30 (trinta) dias corridos, na totalidade do objeto contratado, contados a partir do recebimento da Nota de Empenho.
Pagamento : 30 (trinta) dias.
Validade dos produtos : Para medicamentos que não são fabricados no Brasil e possuem particularidades que inviabilizam sua disponibilização no território nacional, com 80% (oitenta por cento) da validade total, como determina o Edital, o mesmo deverá ser entregue com validade restante de, no mínino de 12 (doze) meses, contado da data de entrega no local supramencionado.
Local de Entrega : Almoxarifado do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - Coordenadoria de Gestão e Assistência Farmacêutica - CGAF (Farmácia/CEAF) - R: Aparício de Moraes nº. 4338 Setor Industrial - CEP: 76.821-240 – Porto Velho/RO.

Banco(s) para depósito:

001 - Banco do Brasil- Agência 1912-7 (Praça: São Paulo - SP) - Conta Corrente nº 4005-3

Item	Nosso Código	Qtde	Und	Descrição / Descrição Técnica / Observação	Preço Unitário R$	Total Item R$
39	HP7715005BL	10.500	can	BASAGLAR KWIKPEN 100UI 3ml 5s Principio Ativo: INSULINA GLARGINA Apresent.: 5 RF 3ML CADA + 5 SIST APLIC PLAST Marca: LILLY Validade do Produto: 24 MESES Cod Alfandegario: 30043929 Denominação Comum Brasileira (DCB): 04915 Fabricantes: INDIANAPOLIS - USA (CAN INJ DESC) E FERGENSHEIM - FRANÇA (REFIL) Registro M.S.: 1.1260.0194.011-8 Procedência: IMPORTADO Cód. Barras: 7896382708183	22,90	240.450,00
Preço Unitário: VINTE E DOIS REAIS E NOVENTA CENTAVOS Total Item: DUZENTOS E QUARENTA MIL, QUATROCENTOS E CINQUENTA REAIS						
61	TA416569VBL	154.920	cp	EVISTA 60mg 30s Principio Ativo: CLORIDRATO DE RALOXIFENO Apresent.: CAIXA COM 30 COMPRIMIDOS REVESTIDOS Marca: LILLY Validade do Produto: 24 MESES Cod Alfandegario: 30049079 Denominaçao Comum Brasileira (DCB): 07622 Fabricante: Lilly, S.A. - Alcobendas - Espanha Registro M.S.: 1.1260.0070.005-9 Procedência: IMPORTADO Cód. Barras: 7896382706660 Código Alfandegário: 30049079	2,50	387.300,00
Preço Unitário: DOIS REAIS E CINQUENTA CENTAVOS Total Item: TREZENTOS E OITENTA E SETE MIL E TREZENTOS REAIS						
66	MS8400001BLF6	1.500	can	FORTEO COLTER PEN 1s Principio Ativo: TERIPARATIDA Apresent.: CAN INJ DESCART C/CARTUCHO DE 2,4ML Marca: LILLY Validade do Produto: 24 MESES Cod Alfandegario:30043929 Denominaçao Comum Brasileira (DCB): 08427 Fabricante: LILLY FRANCE S.A.S FEGERSHEIM - FRANÇA Registro M.S.: 1.1260.0079.002-3 Procedência: IMPORTADO Cód. Barras: 7896382706769	2.741,17	4.111.755,00
Preço Unitário: DOIS MIL, SETECENTOS E QUARENTA E UM REAIS E DEZESSETE CENTAVOS Total Item: QUATRO MILHÕES, CENTO E ONZE MIL, SETECENTOS E CINQUENTA E CINCO REAIS						

Valor Total da Proposta R$: 4.739.505,00 - QUATRO MILHÕES, SETECENTOS E TRINTA E NOVE MIL, QUINHENTOS E CINCO REAIS

Declaramos que:

- No preço ofertado estão incluídos todos os tributos, inclusive, seguros, taxas ou qualquer outro encargo, bem como as despesas relativas a frete, carga, descarga, embalagem, acondicionamento, etc.

- OBS: PARA OS ITENS 39 E 61 - Esta Proposta de Preço considera desoneração de ICMS (Alíquota de 0%), conforme convênio 87, incluindo também o CAP (Coeficiente de Adequação de Preços)- índice atual de 21,53% (vinte e um vírgula cinquenta e três por cento), conforme resolução CMED nº 05 de 21/12/2020. Para eventual caso de descontinuidade deste convênio de desoneração, os preços passarão a ser onerados (acréscimo de ICMS), imediatamente após a publicação da descontinuação.

- Estamos de acordo com todas as exigências deste Edital e seus anexos.

Atenciosamente,



PAULA SAMMARTINO DE MAIO
Cargo: ANALISTA GESTAO VENDAS
RG : 35.324.254-8 SSP-SP
CPF: 277.715.458-90

13° TABELIÃO DE NOTAS
SÃO PAULO - SP
COMARCA DE SÃO PAULO
AVELINO LUÍS MARQUES

Livro:- 5.403 – Páginas 145/146

PROCURAÇÃO BASTANTE QUE FAZ:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA

277818

Saibam quantos este público instrumento virem, que no ano de dois mil e vinte e dois (2.022), aos 24 (vinte e quatro) dias do mês de MARÇO, nesta cidade de São Paulo, na sede da Outorgante, onde eu escrevente a chamado vim, compareceu como outorgante: **ELI LILLY DO BRASIL LTDA,** com sede nesta Capital, na Avenida Morumbi n° 8.264, inscrita no CNPJ sob n° 43.940.618/0001-44, NIRE 35.201.013.371 e suas afiliadas em Cosmópolis, inscrita no CNPJ sob nº 43.940.618/0009-00; em Barueri, inscrita no CNPJ sob nº 43.940.618/0010-35; em Araçoiaba da Serra, inscrita no CNPJ sob nº 43.940.618/0014-69, com seu contrato social consolidado, datado de 01/01/2021, registrado na JUCESP - Junta Comercial do Estado de São Paulo, sob n° 145.490/21-0, em 06/04/2021, cuja cópia fica arquivada nestas notas sob n° 485/21; neste ato de acordo com o artigo 5° de seu contrato social consolidado, representada por seu Diretor Financeiro: Sr. **FELIPE ALVES BERIGO AUGUSTO,** brasileiro, solteiro, maior, administrador, portador do RG nº 34.014.631-8 SSP/SP, CPF nº 380.691.718-38 domiciliado nesta Capital, com escritório no endereço supra; eleita através do contrato social consolidado acima citado; por mim identificado conforme documentação acima referida e a mim ora exibida, do que dou fé. Então, por ela outorgante, me foi dito que por este instrumento e na melhor forma de direito, nomeia e constitui seus bastantes procuradores: PATRÍCIA SCHLOSSER, Brasileira, Casada, Industriária, RG 9.459.724-2 SSP/PR, CPF 055.894.389-69, residente e domiciliada na cidade de Curitiba-PR; LUANA OLIVEIRA SANTOS, Brasileira, Solteira, Industriária, RG 47.544.752-9 SSP/SP, CPF 429.052.298-02, residente e domiciliada nesta Capital; JULIANA MARIA DA SILVA, Brasileira, Divorciada, Industriária, RG 37.189.710-5 SSO/SP, CPF 378.296.148-06, residente e domiciliada nesta Capital; PAULA SAMMARTINO DE MAIO, Brasileira, Solteira, Industriário, RG 35.324.254-8 SSP/SP, CPF 277.715.458-90, residente e domiciliada nesta Capital; CLAUDIA RAMIRES LORIERI, Brasileira, Divorciada, Industriária, RG Nº 22.611.429-6 SSP/SP, CPF 72.158.478-29, residente e domiciliada nesta Capital; ZENILDO AMARAL ALVES JUNIOR, Brasileiro, Casado, Industriário, RG 59.450.438-6 SSP/MA, CPF 894.204.541-34, residente e domiciliado em São Luiz-MA; PODERES: **INDIVIDUALMENTE:** Representar a empresa outorgante perante todas as autoridades federais, estaduais, municipais, entidades integrantes do INSS – Instituto Nacional do Seguro Social, SUS – Sistema Único de Saúde, todos os Ministérios Federais, Secretarias dos Estados e dos Municípios e demais entidades autárquicas, paraestatais, empresas públicas e privadas e sociedades de economia mista, com elas tratando de qualquer assunto de interesse da outorgante; pagando impostos e taxas, defendendo os interesses

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
VALIDO EM TODO TERRITÓRIO NACIONAL. QUALQUER ADULTERAÇÃO, RASURA OU EMENDA, INVALIDA ESTE DOCUMENTO
União Internacional do Notariado Latino (Fundado em 1948)

da mesma em processos administrativos, podendo, para tanto, apresentar defesas, recursos e tudo o mais que necessário for, podendo ainda, participar de qualquer modalidade de licitação pública, inclusive, mas não apenas, concorrência pública, registro de preços, convite ou pregão, seja no âmbito federal, estadual, municipal e/ou distrital, podendo formular ofertas e lances de preços, eletronicamente ou verbais, negociar preços, declarar intenção de interpor recurso, renunciar ao direito de interposição de recurso, apresentar e modificar propostas de fornecimento e outros documentos, assinar propostas ou contratos de vendas junto aos órgãos públicos, requerer restituição e pagamento de tudo a que a empresa outorgante fizer jus relativamente às vendas por esta efetuadas, passando a respectiva quitação; podendo ainda, receber valores em cheque ou moeda corrente e dar quitação e praticar todos os demais atos necessários ao fiel cumprimento do presente mandato, **QUE É VÁLIDO ATÉ 31 (TRINTA E UM) DE MAIO DE 2023 (DOIS MIL E VINTE E TRES).** De como assim o disse dou fé pediu e lhe lavrei o presente instrumento, que feito e lhe sendo lido em voz alta, pausada e clara, foi achado conforme, outorga aceita e assina. Ao Tabelião: R$ 325,20, Estado: R$ 92,44, Sec. Faz.: R$ 63,26, ISS: R$ 6,94, M.P: R$ 15,62, R.Civil: R$ 17,12, Tribunal: R$ 22,32, Sta. Casa: R$ 3,26, Total: R$ 546,16 SELO DIGITAL Nº:1112031PR0277818240322223 A confirmação da lavratura e da cobrança deste ato poderão ser verificadas após 24hs no site: ttps://selodigital.tjsp.jus.br mediante a informação do código QR Code abaixo ou pelo número do selo digital. Eu, JOSÉ ROBERTO PAULO, escrevente, a escrevi. EU, HELEN FERNANDA DA SILVA MARQUES, Substituta a subscrevo. (aa) FELIPE ALVES BERIGO AUGUSTO / HELEN FERNANDA DA SILVA MARQUES (Os emolumentos devidos pela presente, serão pagos por verba estadual, dentro do prazo legal). NADA MAIS, dou fé. Trasladada em seguida. Eu, ..., a conferi, subscrevo e assino em público e raso.

Em testemunho ..... da verdade.

.....

Tabelião de Notas
HELEN FERNANDA DA SILVA MARQUES
Substituta
Rua [illegible], 345 - São Paulo - SP

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6435
AUTENTICAÇÃO REPROGRÁFICA AUTÊNTICO À PRESENTE CÓPIA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS. CONFORME ORIGINAL APRESENTADO. DOU FÉ.
S.P.
01 Abr 2022
AUT. 4,30
D.R.$

Victor Henrique [illegible] dos Santos
Escrevente Autorizado
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE

Colégio Notarial do Brasil
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0277012

13º TABELIÃO DE NOTAS
SÃO PAULO - SP
COMARCA DE SÃO PAULO
AVELINO LUÍS MARQUES

LIVRO..: 5403 – PÁGINA..: 307

ATA RETIFICATIVA

SAIBAM QUANTOS virem, este público instrumento que, aos **30 (TRINTA)** dias do mês de **MARÇO** do ano de **2022 (DOIS MIL E VINTE E DOIS)**, nesta cidade de São Paulo, Capital do Estado de São Paulo, República Federativa do Brasil, na Rua Princesa Isabel, 363, sede do 13º Tabelião de Notas, perante mim escrevente, atendendo ao pedido de parte interessada, lavro a presente **ATA RETIFICATIVA,** tendo em vista a constatação de equívocos, em ato jurídico praticado nestas notas, consistente no instrumento de procuração, lavrada aos 24 (VINTE E QUATRO) dias do mês de MARÇO de 2022 (DOIS MIL E VINTE E DOIS), no livro nº 5403 ás páginas 145/146, que tem como outorgante: ELI LILLY DO BRASIL LTDA e como procuradora, PATRICIA SCHLOSSER e outros, todos já qualificados na citada procuração; declaro expressamente que constou erroneamente que o representante da outorgante FELIPE ALVES BERIGO AUGUSTO é diretor financeiro da outorgante, mas o correto é que o mesmo diretor de marketing da outorgante e não como constou. Assim sendo, á presente ata retificativa é feita, visando sanar o erro evidente, já enunciado acima, em mencionada escritura, da qual á presente fica fazendo parte integrante, para que produza seus efeitos legais, conforme faculta o artigo 53 das Normas de Serviço da Corregedoria Geral da Justiça do Estado de São Paulo, aprovada pelo provimento nº 40/2012. (emolumentos: NIHILL). **SELO DIGITAL Nº:1112031AN027813630032222O.** Eu, JOSÉ ROBERTO PAULO, escrevente a escrevi. Eu, HELEN FERNANDA DA SILVA MARQUES, substituta a subscrevo. (aa) /-/ JOSÉ ROBERTO PAULO /-/ HELEN FERNANDA DA SILVA MARQUES /-/ NADA MAIS, dou fé. Trasladada em seguida. Eu, ..., a conferi, subscrevo e assino em público e raso.

Em testemunho ..... da verdade.

.....

A confirmação da lavratura e cobrança deste ato, poderão ser verificadas, após 24:00 horas da sua lavratura no site: https://selodigital.tjsp.jus.br, mediante informação do código "QRCode" abaixo, ou pelo número do selo digital citado acima.

13º Tabelião de Notas da Capital - SP
HELEN FERNANDA DA SILVA MARQUES
SUBSTITUTA DO TABELIÃO
Rua Princesa Isabel, 363 - São Paulo-SP

Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VALIDO SOMENTE COM O SELO DE AUTENTICIDADE
Selo Amoro
01 ABR 2022

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
VALIDO EM TODO TERRITÓRIO NACIONAL, QUALQUER ADULTERAÇÃO, RASURA OU EMENDA, INVALIDA ESTE DOCUMENTO

União Internacional do Notariado Latino (Fundada em 1948)

BASAGLAR® KWIKPEN®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução estéril para injeção

100 UI/mL



CDS01JUN20

BASAGLAR® KWIKPEN®
insulina glargina

APRESENTAÇÕES
BASAGLAR KWIKPEN é uma solução injetável, estéril, límpida e incolor. É apresentado sob a forma de caneta aplicadora descartável (sistema de aplicação descartável) contendo um refil de vidro de 3 mL. Está disponível em embalagem com 5 canetas aplicadoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR KWIKPEN pode dispensar até 80 unidades.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém 100 UI de insulina glargina derivada de ADN* recombinante, equivalente a 3,64 mg de insulina glargina.
Excipientes: óxido de zinco, metacresol, glicerol e água para injetáveis. O pH é ajustado por adição de soluções aquosas de ácido clorídrico e hidróxido de sódio.
*ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
BASAGLAR KWIKPEN é indicado para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 2 em adultos e também para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 1 em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia (nível alto de açúcar no sangue).

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas (glândula situada perto do estômago). Este hormônio é necessário para o aproveitamento do açúcar pelo organismo. O diabetes ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente para suprir as necessidades do organismo ou quando produz insulina, porém esta não é capaz de agir de forma efetiva.
Para controlar o diabetes, é importante que o médico o classifique primeiro. No caso do *Diabetes mellitus* tipo 2, o tratamento medicamentoso pode ser composto por antidiabéticos orais isoladamente, antidiabéticos orais associados à antidiabéticos injetáveis como os análogos de GLP-1 ou à insulina, ou apenas insulina. Já o *Diabetes mellitus* tipo 1 possui seu tratamento medicamentoso baseado no uso da insulina. O objetivo do tratamento do diabetes independe do seu tipo, havendo como meta a manutenção das taxas de glicose (açúcar) no sangue próximas ao normal. O controle adequado do diabetes requer constante cooperação do paciente com o médico. Apesar do diabetes, o paciente pode levar uma vida ativa e saudável se seguir uma dieta diária balanceada, exercitar-se regularmente e seguir adequadamente o tratamento medicamentoso determinado pelo médico, seja ele com medicações antidiabéticas orais, injetáveis ou insulina.
Para o paciente é importante constantemente portar uma identificação que contenha a informação de ser diabético e o tratamento utilizado, para que seja possível prestar um atendimento adequado caso ocorra qualquer complicação quando estiver fora de casa.
Tal como acontece com todas as preparações insulínicas, o tempo de ação de BASAGLAR KWIKPEN pode variar em diferentes pacientes ou, às vezes, no mesmo indivíduo, dependendo de muitas condições, incluindo o local da injeção, fluxo sanguíneo neste local e a temperatura corpórea.

Cartório de Santo Amaro
AUTENTICAÇÃO REPROGRÁFICA
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Cocino dos Santos
Escrevente
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484589

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

BASAGLAR KWIKPEN não é indicado para pacientes alérgicos à insulina glargina ou qualquer um dos componentes da fórmula do medicamento.

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e precauções

O tratamento com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia (nível de glicose no sangue), técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hiperglicemia - nível elevado de açúcar no sangue ou hipoglicemia - nível baixo de açúcar no sangue). Adicionalmente, você deve aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de sua participação no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo seu médico.

O tratamento com insulina requer atenção constante para a possibilidade de hiperglicemia e hipoglicemia. Você e seus familiares devem conversar com seu médico para saber quais passos tomar se ocorrer suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.

Mudanças no regime de insulina (por exemplo, alterações na concentração, fabricante, tipo ou método de administração) podem afetar o controle da glicemia e levar à hiperglicemia ou hipoglicemia. Qualquer mudança no regime de insulina deve ser feita somente com orientação médica e com um aumento na frequência de monitoramento da glicemia. Pacientes que utilizam BASAGLAR poderão requerer mudança na dose de insulina ou ajuste na terapia concomitante com antidiabético oral.

Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia (alteração do desenvolvimento do tecido adiposo – gordura) ou amiloidose cutânea localizada (acúmulo de proteínas insolúveis na pele) foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina no local da injeção (para uma área não afetada) foi relatada por resultar em hipoglicemia.

Hipoglicemia [nível baixo de glicose (açúcar) no sangue]: o tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, você deve ter cuidado particular e monitoração intensificada da glicemia quando houver sequelas de episódios hipoglicêmicos, como por exemplo, casos de estenoses (estreitamentos) significativas das artérias do coração ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa (tipo de lesão das células da retina), particularmente quando não tratados com fotocoagulação (tratamento para retinopatia), devido ao risco de cegueira transitória após hipoglicemia.

Os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes em algumas situações, como: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica (doença que afeta um ou vários nervos), em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (ver **Interações medicamentosas**). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que você perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea pode atrasar a recuperação de hipoglicemia.

Para reduzir o risco de hipoglicemia, é importante que você esteja aderido ao tratamento, cumpra a dose prescrita e restrições na dieta, administre corretamente a insulina e reconheça os sintomas da hipoglicemia.

Caso ocorram alguns destes fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia, comunique seu médico, pois ele poderá fazer ajuste de dose:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS
S.P. 08 SET 2022
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484588

- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos (hormonais) não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (ver **Interações medicamentosas**).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato (como suco de laranja, açúcar, balas, etc). Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, você deve transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que o identifique como diabético.

Doenças intercorrentes: o médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Precauções ao viajar: antes de viajar, consultar o médico para se informar sobre:

- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Erros de medicação: o rótulo do refil de insulina deve ser verificado antes de cada injeção para evitar erros (troca) de medicação entre BASAGLAR KWIKPEN e outras insulinas.

Uso de tiazolidinedionas (TZD) - classe de antidiabético oral para o tratamento do *Diabetes mellitus* tipo 2: o uso de TZDs em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema (inchaço) e insuficiência cardíaca (coração com dificuldade de bombear sangue para o corpo), especialmente em pacientes com doença cardíaca prévia.

Hipersensibilidade e reação alérgica: o uso de BASAGLAR KWIKPEN pode ocasionar alergia, incluindo anafilaxia (reação alérgica grave e generalizada, com risco à vida). Se ocorrer reação de hipersensibilidade, converse com o seu médico sobre a necessidade de descontinuar BASAGLAR KWIKPEN.

Hipocalemia (baixa quantidade de potássio no sangue): informe seu médico se você faz uso de medicamentos que podem reduzir o potássio no sangue para que seja feito um monitoramento adequado, uma vez que BASAGLAR KWIKPEN, assim como as demais insulinas, pode causar alteração do potássio no sangue.

Uso em pacientes com insuficiência renal (diminuição da capacidade de funcionamento dos rins) e hepática (diminuição da capacidade de funcionamento do fígado): em pacientes com insuficiência dos rins, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido. Em idosos, a deterioração progressiva da função renal (dos rins) pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina. Em pacientes com insuficiência severa do fígado, as necessidades de insulina podem ser menores.

Gravidez e amamentação: mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. Insulina glargina pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessária. Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, a mãe deve monitorar cuidadosamente a glicemia.

Caso você esteja grávida ou planejando engravidar, informe o seu médico.

Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

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

Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente
VALIDO SOMENTE COM O SELO DE AUTENTICIDADE
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484587

Informe seu médico se ocorrer gravidez durante o tratamento com BASAGLAR KWIKPEN.

Crianças: insulina glargina pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade. O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.

Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (ver **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.

Você deve conversar com seu médico sobre como tomar precauções para evitar hipoglicemia enquanto dirige.

Você deve conversar com o médico sobre a prudência de dirigir se apresentar episódios hipoglicêmicos frequentes ou redução ou ausência de sinais de advertência de hipoglicemia.

Este medicamento pode causar doping.

Interações medicamentosas

Vários medicamentos podem afetar o metabolismo da glicose (açúcar) e podem requerer ajuste da dose de insulina e um monitoramento particularmente cuidadoso. Converse com o seu médico caso tome algum destes medicamentos:

- antidiabéticos orais, pramlintide, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da monoaminoxidase, propoxifeno, pentoxifilina, salicilatos, análogos de somatostatina e antibióticos sulfonamidas, devido à possibilidade de aumentar o efeito da insulina de redução da glicemia (açúcar no sangue);
- corticoides, niacina, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (por exemplo: epinefrina, salbutamol e terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados das fenotiazinas, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos, progestágenos, inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo: olanzapina e clozapina), devido à possibilidade de ocorrer uma diminuição no efeito da insulina de redução da glicemia;
- beta-bloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool, podem tanto aumentar quanto diminuir o efeito de redução da glicemia pela insulina;
- pentamidina, pode causar hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue), seguida algumas vezes por hiperglicemia (alta quantidade de açúcar no sangue);
- medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, podem reduzir os sinais de hipoglicemia ou torná-los inexistentes;

O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia em usuários de insulina.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar a possível interação entre BASAGLAR KWIKPEN e plantas medicinais, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais.

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

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

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

Deve-se guardar BASAGLAR KWIKPEN em um refrigerador (2°C a 8°C), mas não no congelador. Não congelar. Não use BASAGLAR KWIKPEN se tiver sido congelado.

BASAGLAR KWIKPEN **em uso** deve ser mantido em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz direta. Não refrigerar.

Após um período de **28 dias**, BASAGLAR KWIKPEN em uso deve ser descartado, **mesmo se este ainda contiver produto.**

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

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO - AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS. DOU FÉ.
06 SET 2020
P. AUT. R$ 4,30
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VALIDO EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484596

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após aberto, válido por 28 dias.
Aspecto físico
BASAGLAR KWIKPEN está disponível como uma caneta pré-preenchida com solução estéril, límpida, incolor e sem partículas visíveis para injeção.
Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar
BASAGLAR KWIKPEN é administrado por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Os locais de injeção devem ser alternados para que o mesmo local não seja utilizado mais do que uma vez por mês, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia (alteração do desenvolvimento do tecido adiposo - gordura) e amiloidose cutânea localizada (acúmulo de proteínas insolúveis na pele). Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.
A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.
Inspecionar cada caneta aplicadora descartável antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver límpida, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água.
O rótulo da insulina deve ser sempre verificado antes de cada injeção para evitar erros (trocas) de medicação entre BASAGLAR KWIKPEN e outras insulinas.
BASAGLAR KWIKPEN não deve ser misturado ou diluído com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação do BASAGLAR KWIKPEN ou causar a sua precipitação.
Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta.
BASAGLAR KWIKPEN libera insulina em quantidades de 1 UI até uma dose única máxima de 80 UI.
Para prevenir uma possível transmissão de doença, cada caneta deve ser usada por um único paciente, mesmo que a agulha da caneta seja trocada. As canetas BASAGLAR KWIKPEN vazias não devem ser reutilizadas, devendo ser adequadamente descartadas.
Para maiores informações sobre como utilizar a caneta aplicadora descartável, ler e seguir atentamente as recomendações descritas nas INSTRUÇÕES DE USO que acompanha o produto.

Dosagem
Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.
Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada de BASAGLAR KWIKPEN, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia (nível de glicose no sangue), bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinados e ajustados individualmente.
Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (ver **O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**). Qualquer alteração da dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO AUTENTICO A PRESENTE CÓPIA
CONFORME REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS
DOU FÉ
S.P. 06 SET 2022
P.AUT. R$ 4,30
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE
117549 AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484595

Em regimes de injeção basal em *bolus*, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Em um estudo clínico com pacientes com diabetes tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, uma vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

BASAGLAR KWIKPEN não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética (circunstância que ocorre toda vez que não há insulina em quantidades suficientes para metabolizar a glicose). Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.

Se a conversão for de Lantus® para BASAGLAR KWIKPEN, a dose inicial pode ser na base de uma unidade para uma unidade, ou seja, manter a dose usada anteriormente de Lantus®.

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com BASAGLAR KWIKPEN, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 UI/mL uma vez ao dia, para BASAGLAR KWIKPEN 100 UI/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de BASAGLAR KWIKPEN 100 UI/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 UI/mL que será descontinuada.

Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para BASAGLAR KWIKPEN administrado uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, UI, de BASAGLAR KWIKPEN por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para BASAGLAR KWIKPEN uma vez ao dia, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro se você, devido aos anticorpos à insulina humana, necessita de altas doses de insulina e pode apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses de BASAGLAR KWIKPEN e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

População especial

Uso pediátrico: assim como nos pacientes adultos, a dose de BASAGLAR KWIKPEN dos pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose (açúcar). O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

Uso em pacientes com insuficiência renal (diminuição da capacidade de funcionamento dos rins) e hepática (diminuição da capacidade de funcionamento do fígado): pode ser necessária uma redução na dose de BASAGLAR KWIKPEN em pacientes com insuficiência renal e hepática, por apresentarem redução do metabolismo da insulina, de forma semelhante às outras insulinas.

Não use qualquer outro tipo de insulina sem a orientação médica.

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

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

Cartório Santo Amaro
Rua Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO AUTÊNTICA, EXTRAÍDA NESTAS NOTAS, REPROGRÁFICA CONFORME DOU FÉ.
SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
COM SELO DE AUTENTICIDADE
Colégio Notarial do Brasil
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484594

Caso tenha esquecido de administrar uma dose de BASAGLAR KWIKPEN ou caso tenha administrado uma dose muito baixa de BASAGLAR KWIKPEN, o nível de glicose no sangue pode se elevar demasiadamente. Checar o nível de glicose no sangue frequentemente e questionar o médico sobre qual procedimento adotar.

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

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Dados de Lantus®

Hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue)

Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Os ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia (escassez de glicose no cérebro) são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia (nível de glicose no sangue), mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

Visão

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários. O controle glicêmico diminui o risco de progressão de retinopatia diabética (lesão nas células da retina em função do baixo controle da glicemia). Contudo, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão.

Lipodistrofia (alteração do desenvolvimento do tecido adiposo - gordura)

Pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, foi observada lipohipertrofia (aumento do tecido gorduroso) em 1 a 2% dos pacientes, enquanto a lipoatrofia (diminuição do tecido gorduroso) era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

Local da injeção e reações alérgicas

Em estudos clínicos, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor (vermelhidão), dor, coceira, urticária (erupção na pele), inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica), broncoespasmo (contração dos brônquios e bronquíolos), hipotensão (pressão baixa) e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema (acúmulo de líquido).

Misturas acidentais entre insulina glargina e outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram relatadas. De modo a evitar erros de medicação entre insulina glargina e outras insulinas você deve sempre verificar o rótulo da insulina antes de cada injeção.

População pediátrica

Em geral, o perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no período pós-comercialização incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele [*rash* (erupção cutânea), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira)].

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
Victor Henrique Coelho dos Santos
Preposto Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484591

Dados de estudos clínicos (BASAGLAR KWIKPEN)

Eventos adversos que ocorreram nos estudos com BASAGLAR KWIKPEN e Lantus® em pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1:

BASAGLAR KWIKPEN:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue), reação alérgica e reação no local da aplicação.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): retinopatia (alterações graves da retina), lipohipertrofia (aumento local do tecido gorduroso) e edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas).

Lantus®:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue), reação alérgica e reação no local da aplicação.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): retinopatia (alterações graves da retina), mialgia (dor muscular) e edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas).

Eventos adversos que ocorreram nos estudos com BASAGLAR KWIKPEN e com Lantus® em pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2:

BASAGLAR KWIKPEN:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): reação alérgica, reação no local da aplicação e edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue), disgeusia (alteração do paladar), retinopatia (alterações graves da retina), mialgia (dor muscular) e edema (inchaço).

Lantus®:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): reação alérgica, reação no local da aplicação e edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue), deficiência visual, retinopatia (alterações graves da retina), lipohipertrofia (aumento local do tecido gorduroso), mialgia (dor muscular) e edema (inchaço).

Reações alérgicas: em estudos clínicos comparando BASAGLAR KWIKPEN com Lantus® em pacientes adultos com *Diabetes mellitus* tipo 1 ou tipo 2, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento na ocorrência de reações alérgicas locais ou sistêmicas.

Outras reações: em estudos clínicos de fase 3 comparando BASAGLAR KWIKPEN e Lantus®, níveis semelhantes de produção de anticorpos foram observados entre os dois grupos de tratamento.

Dados espontâneos:

Lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada (acúmulo de proteínas insolúveis na pele) ocorreram no local da injeção. Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina para um local de injeção não afetado foi relatada por resultar em hipoglicemia (ver **Advertências e precauções**).

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

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

A utilização de uma dose maior que a indicada do medicamento pode causar hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue) grave, prolongada e com risco de vida.

Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA
REPROGRAFIA COMFORM...
16 SET 2022
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484600

Os casos de hipoglicemia leve podem ser tratados geralmente com ingestão oral de carboidratos, e ajustes na dose da medicação (insulina), na dieta alimentar ou nos exercícios físicos podem também ser necessários. Episódios mais graves com convulsões (contração involuntária e intensa dos músculos), coma (inconsciência e sem respostas a estímulos) ou dano neurológico podem ser tratados com glucagon via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos (açúcares e amido) e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.1260.0194

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76.601

Fabricado por:
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Embalado por:
Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
ou
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Ou

Fabricado por:
Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Embalado por:
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Importado por:
Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

Venda sob prescrição médica.

PRESERVE A NATUREZA
MATERIAL RECICLÁVEL

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO-AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484699

Instruções de Uso

BASAGLAR® KWIKPEN®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

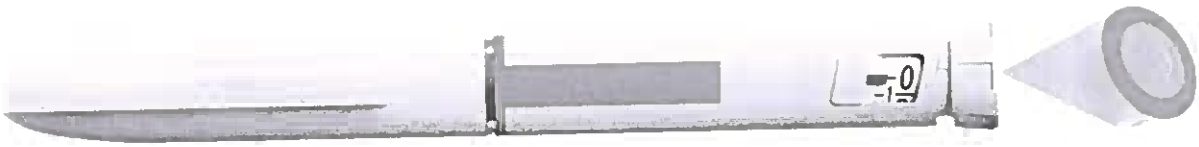
Solução estéril para injeção

100 UI/mL

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6835
AUTENTICAÇÃO AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS, CONFORME
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484598

INSTRUÇÕES DE USO

BASAGLAR® KwikPen®
insulina glargina
(100 unidades/mL, caneta de 3 mL)



POR FAVOR, LEIA ESTAS INSTRUÇÕES ANTES DE USAR

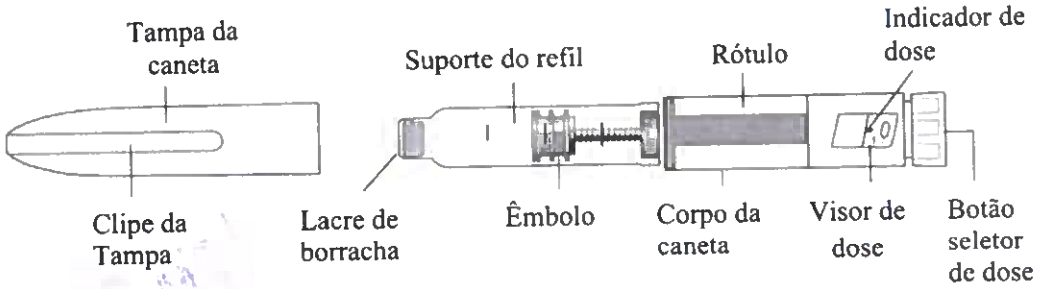
Leia as Instruções de Uso antes da primeira vez que for utilizar uma BASAGLAR KwikPen e a cada vez que você iniciar o uso de uma outra BASAGLAR KwikPen. Podem existir novas informações. Estas informações não substituem as orientações do seu médico sobre a sua condição de saúde ou seu tratamento.

BASAGLAR KwikPen ("Caneta") é uma caneta pré-preenchida, descartável, contendo 300 unidades de BASAGLAR (insulina glargina [origem ADNr]). Você pode fazer várias aplicações (múltiplas doses) usando uma caneta. A caneta seleciona as unidades de 1 em 1. Você pode aplicar de 1 a 80 unidades de insulina em uma única aplicação. **Se a sua dose for maior que 80 unidades, você terá que aplicar mais de uma injeção.**
O êmbolo só se move um pouco em cada aplicação, e você pode não perceber que ele se move. O êmbolo só vai chegar ao fim do refil quando tiver usado todas as 300 unidades da caneta.

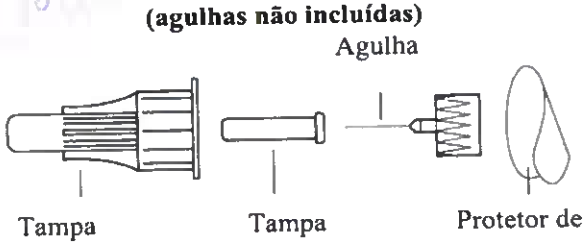
Não compartilhe a sua caneta com outra pessoa, mesmo que a agulha tenha sido trocada. Não reutilize ou compartilhe suas agulhas com outra pessoa. Você pode transmitir uma infecção a outras pessoas ou adquirir uma infecção grave delas.

Esta caneta não é recomendada para pessoas com deficiência total ou parcial de visão, sem a assistência de uma pessoa treinada sobre a utilização da caneta.

Partes da Kwikpen



Partes da Agulha da Caneta
(agulhas não incluídas)



Seletor de Dose com anel verde

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO-AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA MESTAS NOTAS.
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VALIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484597

externa da agulha interna da agulha papel

Como reconhecer a sua BASAGLAR KwikPen:

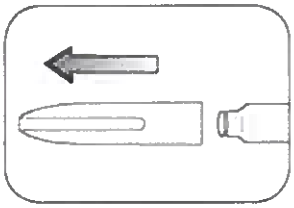
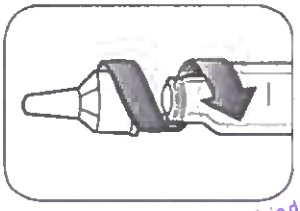
- Cor da caneta: cinza claro.
- Botão seletor de dose: cinza claro com anel verde na extremidade.
- Rótulo: cinza claro com barras verdes.

Materiais necessários para aplicação:

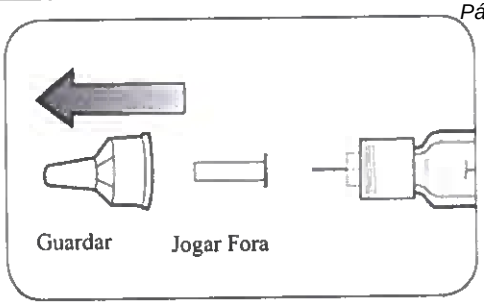
- BASAGLAR KwikPen.
- Agulhas compatíveis: recomenda-se o uso da caneta KwikPen com agulhas da marca Becton, Dickinson and Company (BD).
- Algodão com álcool.

Preparação da sua Caneta

- Lave as mãos com água e sabão.
- Certifique-se de que você está usando o tipo correto de insulina. Este cuidado é especialmente importante se você usar mais de um tipo de insulina.
- **Não** use a caneta caso já tenha passado o prazo de validade descrito no rótulo ou após 28 dias do primeiro dia de uso da caneta.
- Utilize sempre uma **nova agulha** em cada aplicação para ajudar a prevenir infecções e entupimento da agulha.

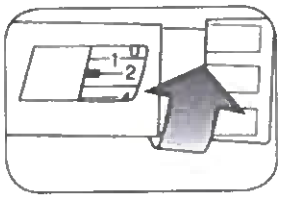
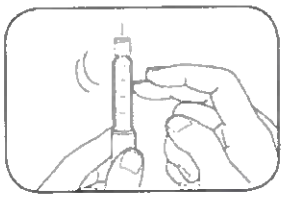
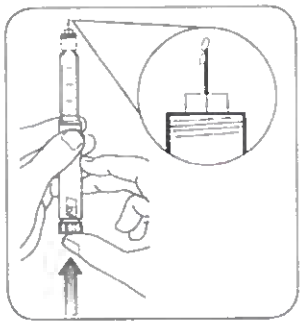
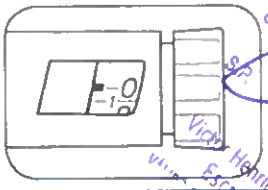
Etapa 1: • Puxe a tampa da caneta para fora. - **Não** remova o rótulo da caneta • Utilize um algodão com álcool para limpar o lacre de borracha. Verifique se BASAGLAR está clara e incolor. **Não** utilize se ela estiver turva, colorida ou com partículas ou aglomerados.	
Etapa 2: • Pegue uma nova agulha. • Remova o protetor de papel da tampa externa da agulha.	
Etapa 3: • Empurre a agulha encapada em direção à caneta e rosqueie a agulha até firmar.	
Etapa 4: • Puxe a tampa externa. **Não** a jogue fora. • Puxe a tampa interna e jogue-a fora.	

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 4835
AUTENTICAÇÃO AUTENTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS. DOU FÉ.
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0489482

Regulagem da Caneta
Regule antes de cada aplicação.

- Regular sua caneta significa remover o ar da agulha e refil que pode ser acumulado em decorrência do uso rotineiro e garante que a caneta está funcionando corretamente.
- Se você **não** regular a caneta antes de cada aplicação, você pode receber uma dose bem maior ou bem menor de insulina.

Etapa 5: • Para regular sua caneta, selecione 2 unidades girando o botão seletor de dose.	
Etapa 6: • Coloque a caneta com a agulha virada para cima. Bata levemente no suporte do refil para posicionar as bolhas de ar no topo.	
Etapa 7: • Continue segurando sua caneta com a agulha para cima. Empurre o botão seletor de dose até parar e aparecer "**0**" no visor de dose. Segure o botão seletor de dose e conte lentamente até 5. Você deverá ver a insulina na ponta da agulha. - Se a insulina **não** aparecer, repita as etapas de regulagem, mas não por mais de 4 vezes. - Se a insulina **continuar não** aparecendo, troque a agulha e repita as etapas de regulagem. Pequenas bolhas de ar são normais e não afetarão a sua dose.	 

Santo Amaro
Cartório de
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0489481
117548

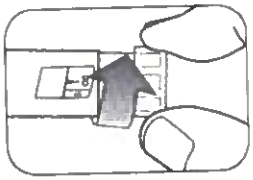
Seleção da dose

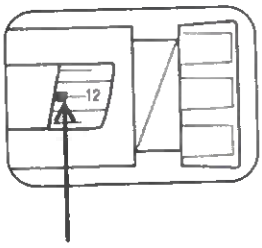
- Você pode aplicar de 1 a 80 unidades de insulina em uma única aplicação.
- Se a sua dose for maior que 80 unidades, você precisará utilizar mais de uma aplicação.
  - Se você precisar de ajuda para decidir como dividir a dose, pergunte ao seu médico.
  - Você deve usar uma agulha nova para cada aplicação e repetir a etapa de regulagem.

Etapa 8:

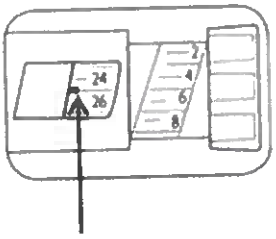
- Gire o botão seletor de dose para o número de unidades de insulina que você precisa aplicar. O indicador de dose deve estar alinhado com a sua dose.
  - A caneta seleciona as unidades de uma em uma.
  - O botão seletor de dose faz um clique quando é girado.
  - **NÃO** selecione sua dose pela contagem dos cliques porque você pode marcar a dose errada.
  - A dose pode ser corrigida girando o botão seletor de dose em qualquer direção até a dose correta estar alinhada ao indicador de dose.
  - Os números **pares** estão impressos no indicador.
  - Os números **ímpares**, após o número um, são demonstrados sob a forma de linhas.

- **Sempre verifique o número no visor de dose para ter certeza que você selecionou a dose correta.**





Exemplo: 12 unidades demonstradas no visor de dose



Exemplo: 25 unidades demonstradas no visor de dose

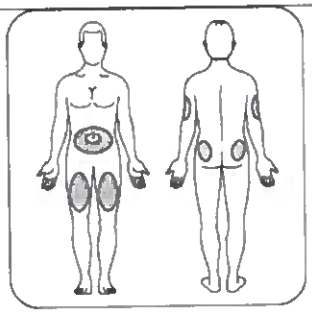
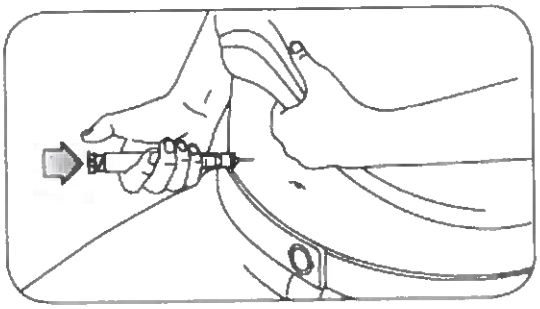
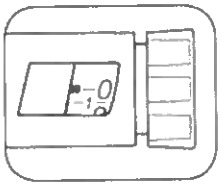
- A caneta não permitirá que você selecione uma dose maior do que o número de unidades que restam na caneta.
- Se a sua dose for maior que o número de unidades restantes na caneta, você deve:
  - aplicar a quantidade que sobrou na caneta atual e, então, utilizar uma nova caneta para completar a sua dose, **ou**
  - aplicar a dose completa com o uso de uma nova caneta.
- É normal restar na caneta uma pequena quantidade de insulina que você não consegue aplicar.

Aplicando sua injeção

- Aplique sua insulina conforme o seu médico demonstrou.
- Mude (alterne) os locais da aplicação a cada injeção.
- **Não** tente mudar sua dose durante a aplicação.

Etapa 9:

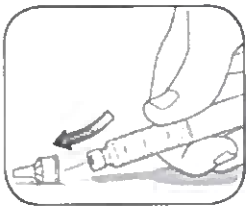
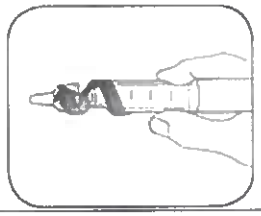
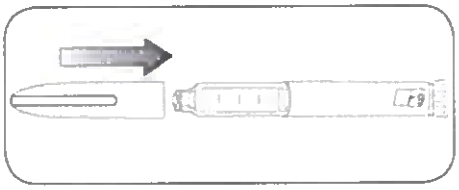
Cartório de Santo Amaro
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0489480

Escolha o local da aplicação. • BASAGLAR é injetado sob a pele (por via subcutânea) na região abdominal, nádegas, coxas ou parte superior dos braços. • Limpe a pele com um algodão umedecido com álcool e deixe o local da aplicação secar antes de aplicar sua dose.	
Etapa 10: • Insira a agulha na pele. • Empurre o botão seletor de dose até ele parar de se mover. • Segure o botão seletor de dose e **conte lentamente até 5** antes de remover a agulha da pele.  **Não** tente aplicar a insulina girando o botão seletor de dose. Você **NÃO** receberá a insulina girando o botão seletor de dose.	
Etapa 11: • Remova a agulha da pele. - É normal ficar uma gota de insulina na ponta da agulha. Isso não irá afetar a sua dose. • Verificar o número no visor de dose. - Se você visualizar o "0" no visor de dose, você recebeu a sua dose completa. - Se você não visualizar o "0" no visor de dose, não gire novamente. Insira a agulha na pele e termine a aplicação. - Se você acha que **ainda** não recebeu a sua dose completa, **não comece novamente ou repita a aplicação.** Monitore sua glicemia conforme orientado pelo seu médico. - Se você normalmente precisa receber 2 aplicações para sua dose completa, sempre se certifique de ter aplicado a sua segunda aplicação. O êmbolo só se move um pouco em cada aplicação e você pode não perceber que ele se move. Após a retirada da agulha de sua pele, se você visualizar sangue, pressione o local da aplicação da injeção levemente com um pedaço de gaze ou algodão umedecido com álcool. **Não** esfregue a região.	

Após sua aplicação

Etapa 12: • Cuidadosamente, recoloque a tampa externa na agulha.	

Santo Amaro
S.P
0 0 SET
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0489485

	
Etapa 13: • Desrosqueie a agulha tampada e descarte-a conforme descrito abaixo (ver a seção **Descarte das canetas e agulhas**). • Não armazene a caneta com a agulha fixada para prevenir vazamento, entupimento da agulha e entrada de ar na caneta.	
Etapa 14: • Recoloque a tampa da caneta alinhando o clipe da caneta com o indicador de dose e a empurre em direção à caneta.	

Descarte das canetas e agulhas

- Descarte as agulhas usadas em um recipiente que possa ser fechado após o uso, resistente a objetos perfurocortantes. **Não** jogue as agulhas diretamente no seu lixo doméstico.
- A caneta usada pode ser descartada no seu lixo doméstico após a remoção da agulha.
- **Não** reciclar o recipiente para objetos perfurocortantes quando estiver cheio.
- Pergunte ao seu médico sobre as opções disponíveis para realizar apropriadamente o descarte dos recipientes para objetos perfurocortantes.
- As instruções sobre manuseio da agulha não devem substituir as recomendações dos profissionais de saúde locais ou orientações da instituição de saúde.

Armazenamento da caneta

Caneta não usada

- As canetas que não estiverem sendo utilizadas devem ser armazenadas no refrigerador em temperaturas entre 2°C e 8°C.
- **Não** congelar BASAGLAR KwikPen. **Não** usar a caneta se tiver sido congelada.
- Canetas não usadas podem ser utilizadas até a data de validade impressa no rótulo, se a caneta foi mantida na geladeira.

Caneta em uso

- A caneta que você está usando atualmente deve ser mantida à temperatura ambiente (abaixo de 30°C) e longe do calor e da luz.
- A caneta que você está usando deve ser descartada após 28 dias de uso, mesmo que ela ainda contenha insulina.

Informações gerais sobre o uso seguro e eficaz da caneta

- **Mantenha a sua caneta e agulhas fora da visão e do alcance das crianças.**
- Se qualquer uma das partes de sua caneta parecer quebrada ou danificada, **não** a utilize.
- Tenha sempre uma caneta reserva para a aplicação de insulina, em caso de dano ou perda.

Solução de Problemas

Santo Amaro
S.P.
00 SET 2022
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0489484

- Se você está tendo dificuldade para remover a tampa, gire-a levemente para frente e para trás para realinhá-la e, então, puxe a tampa da caneta.
- Se estiver difícil empurrar o botão seletor de dose:
  - Pressione mais lentamente o botão seletor de dose para tornar este procedimento mais fácil.
  - Sua agulha pode estar obstruída. Fixe uma nova agulha e regule a caneta.
  - Você pode ter sujeira, comida ou líquido dentro da sua caneta. Substitua a caneta que você estiver usando por uma caneta nova.

Em caso de dúvidas ou problemas com sua BASAGLAR KwikPen, consulte o seu médico e/ou entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444. Para maiores informações sobre BASAGLAR KwikPen e insulina, visite nosso site www.lilly.com.br.

REGISTRO MS - 1.1260.0194

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva - CRF-SP nº 76.601
Fabricação, validade e número de lote, vide embalagem

Fabricado por:
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Embalado por:
Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
ou
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Ou

Fabricado por:
Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Embalado por:
Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

Importado por:
Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

BASAGLAR KwikPen é uma marca registrada da Eli Lilly and Company.

Copyright © 2020, Eli Lilly and Company. Todos os direitos reservados.

BASAGLAR KwikPen atende às normas vigentes da ISO 11608-1de precisão da dose e funcionalidade.

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

0 6 SET 2022
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0489483

EVISTA®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Comprimidos

60 mg

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 5625
AUTENTICAÇÃO - AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS COMFORME DOU FÉ
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE
Colégio Notarial do Brasil
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484459

EVISTA®
cloridrato de raloxifeno

APRESENTAÇÕES
EVISTA é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 60 mg de cloridrato de raloxifeno, em embalagens contendo 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém: cloridrato de raloxifeno 60 mg, equivalente a 56 mg de raloxifeno em base livre.
Excipientes: povidona, lactose, lactose monoidratada, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, polissorbato 80, tinta azul comestível e cera de carnaúba.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
EVISTA é indicado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres após a menopausa e também para a redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.
A ocorrência do número de fraturas vertebrais foi reduzida. Embora a redução na incidência de outras fraturas não seja significante, o risco dessas fraturas diminui com o uso de EVISTA. No momento de escolher entre o tratamento com EVISTA ou outras terapias para mulher após a menopausa, devem-se levar em conta os sintomas da menopausa, os efeitos sobre as mamas e o útero e os riscos e benefícios cardiovasculares.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
EVISTA age na osteoporose, doença caracterizada por redução da massa óssea e alteração da estrutura dos ossos, com aumento do risco de fraturas. A osteoporose ocorre mais comumente em mulheres após a menopausa e as consequências mais comuns são fraturas da coluna, quadril e punho.
EVISTA tem atividade específica sobre os tecidos que respondem ao hormônio estrógeno. Atua de modo semelhante ao estrógeno no osso e sobre o metabolismo do colesterol (redução do colesterol total e LDL-colesterol), porém age de forma oposta ao estrógeno nos tecidos do útero e mamas.
O raloxifeno é absorvido rapidamente após administração oral. O tempo para alcançar a concentração plasmática máxima e a biodisponibilidade depende de seu metabolismo no fígado.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
EVISTA é contraindicado em mulheres que estão ou podem ficar grávidas. O tratamento com EVISTA durante a gravidez aumenta o risco de problemas no desenvolvimento do feto.
EVISTA é contraindicado em pacientes que têm ou já tiveram eventos tromboembólicos venosos (sangue coagulado no interior da veia), incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar (entupimento de um vaso no pulmão) e trombose de veia retineana.
EVISTA é contraindicado a pacientes com alergia ao cloridrato de raloxifeno ou a qualquer ingrediente da formulação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Cartório Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO AUTENTICA PRESENTE CÓPIA
FOTOGRÁFICA EXTRAÍDA NESTA(O) DOCUMENTO
CONFERE COM O ORIGINAL
08 SET 2021
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484472

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Deve-se ter cuidado ao se prescrever EVISTA a pacientes na pós-menopausa com histórico de derrame ou outros fatores de risco significantes de derrame.

Deve-se levar em conta a relação risco/benefício em todas as pacientes com risco de eventos tromboembólicos venosos (sangue coagulado no interior da veia) de qualquer origem.

O uso de EVISTA não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado) ou com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins) grave. Em pacientes com insuficiência renal moderada e leve, seu uso deve ser feito com cautela

O uso de EVISTA não é indicado para homens ou mulheres na pré-menopausa.

O uso de EVISTA e estrógeno sistêmico (medicamento utilizado para reposição hormonal) não é recomendado. Em pacientes com uma história de hipertrigliceridemia (aumento da taxa de gordura no sangue) induzida por estrógeno oral (medicamento utilizado para reposição hormonal) devem ser monitoradas quanto aos triglicérides séricos (triglicerídeo no sangue) quando estiverem usando EVISTA.

Caso você apresente algum sangramento uterino/vaginal inesperado durante a terapia com EVISTA, procure seu médico.

EVISTA também não é indicado para redução do câncer de mama não invasivo, tratamento do câncer de mama invasivo ou redução do risco de recorrência.

EVISTA não deve ser tomado por mulheres que possam engravidar ou que estejam amamentando, pois pode afetar o desenvolvimento do bebê.

A segurança e eficácia de EVISTA não foi estabelecida em pacientes menores de 18 anos.

EVISTA tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém LACTOSE. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose.

Interações medicamentosas

EVISTA não deve ser administrado junto à colestiramina, uma resina de troca aniônica que reduz significativamente sua absorção. Embora não tenha sido especificamente estudado, antecipa-se que qualquer outra resina de troca aniônica terá um efeito similar.

A administração concomitante de ampicilina reduz as concentrações máximas de raloxifeno.

Durante o tratamento com EVISTA, comumente são observadas as seguintes alterações séricas: aumento da subfração HDL-2 do colesterol e da apolipoproteína A_I e redução do colesterol total, do colesterol LDL, fibrinogênio, apolipoproteína B e lipoproteína (a). EVISTA aumenta discretamente a concentração de globulinas, logo leva um aumento da concentração total de hormônios que normalmente estão ligados às globulinas. Essas alterações não afetam as concentrações dos hormônios livres correspondentes.

Nenhum estudo clínico foi conduzido com o propósito de investigar a possível interação entre EVISTA e fitoterápicos, nicotina, álcool, exames laboratoriais e não laboratoriais.

Não existe interação entre EVISTA e alimentos. Portanto, pode ser administrado independente das refeições.

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

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

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

EVISTA deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

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

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

Aspecto físico

EVISTA é apresentado como comprimidos revestidos, de cor branca e forma elíptica.

Cartório de Santo Amaro
Av. Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO REPROGRÁFICA EXTRAÍDA DE DOCUMENTO A PRESENTE CÓPIA CONFORME
08 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
Colégio Notarial do Brasil
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484471

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose recomendada é um comprimido de 60 mg de EVISTA, administrado uma vez ao dia, por via oral, podendo ser tomado a qualquer hora do dia, independente das refeições. Não é necessário o ajuste de dose para pacientes idosos.
Em mulheres com uma dieta baixa em cálcio e vitamina D, recomenda-se administrar suplementos dessas substâncias.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

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

Não administrar mais que a quantidade total de EVISTA recomendada pelo médico para períodos de 24 horas. Caso se esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que lembrar. Não tome mais de 1 comprimido em um mesmo dia.
Em caso de dúvidas, procure a orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

A maioria das reações adversas foi leve e não foi necessária a descontinuação do tratamento. Assim, as reações adversas durante os estudos clínicos com EVISTA foram:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vasodilatação/fogachos (rubores, calores ou ondas de calor).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): colelitíase (formação de cálculos nas vias biliares), edema periférico (inchaço das mãos, pés e pernas) e câibras/espasmos musculares.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): tromboflebite superficial (trombose com reação inflamatória da parede da veia e dos tecidos vizinhos) e tromboembolismo venoso (formação de coágulos nas veias), que inclui trombose venosa profunda (obstrução da veia por coágulo) e embolia pulmonar (entupimento de um vaso no pulmão).
No acompanhamento após o lançamento de EVISTA, os seguintes eventos adversos foram relatados:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vasodilatação/fogachos (rubores, calores ou ondas de calor), sintomas gastrointestinais tais como náusea (enjoo), vômito, dor abdominal, dispepsia (indigestão gástrica), leves sintomas das mamas tais como dor, aumento e sensibilidade, síndrome da gripe e aumento da pressão sanguínea.
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, incluindo enxaqueca, erupção da pele (lesões na pele), câibras nas pernas e edema periférico (inchaço nas mãos, pés e pernas).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (diminuição das plaquetas do sangue), acidente vascular cerebral (derrame cerebral) fatal, tromboembolismo venoso (formação de coágulos nas veias), incluindo trombose venosa profunda (obstrução da veia por coágulo), embolia pulmonar (entupimento de um vaso do pulmão), trombose da veia retineana (formação de coágulo na veia da retina), tromboflebite venosa superficial (trombose com reação inflamatória da parede da veia e dos tecidos vizinhos) e reações tromboembólicas arteriais (obstrução da artéria por coágulo).

06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484470

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

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

Em estudos clínicos, não foram relatados superdose com raloxifeno.
Não foram relatadas fatalidades associadas à superdose. Em adultos, sintomas relatados por pacientes que tomaram mais que 120 mg como ingestão única, incluíram câibra nas pernas e tontura. Em alguns casos, não foram relatados eventos adversos como resultados de superdose.
Em superdose acidental em crianças com menos de 2 anos de idade, a dose máxima relatada foi de 180 mg. Em crianças, os sintomas relatados incluem: ataxia (falta de coordenação motora), tontura, vômito, erupção cutânea (lesão na pele), diarreia, tremor e vermelhidão, assim como, elevação da fosfatase alcalina, uma enzima do sangue.
Não há um antídoto específico para EVISTA. Em caso de suspeita de superdose, procurar imediatamente o serviço de saúde mais próximo. Não tente dar qualquer medicamento para o paciente intoxicado, pois isso pode piorar o quadro.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS - 1.1260.0070

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76.601

Fabricado por:
Lilly del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico

Embalado por:
Lilly, S.A. – Alcobendas – Espanha

Importado por:
Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

PRESERVE A NATUREZA • MATERIAL RECICLÁVEL •

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO-AUTENTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484469

FORTÉO® Colter Pen

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução injetável - 250 mcg/mL
Refil de 2,4 mL

Cartório de Santo Amaro
AUTENTICAÇÃO - AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS. CONFERE COM O ORIGINAL. DOU FÉ.
06 SET 2022
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484476

FORTÉO® Colter Pen
teriparatida

APRESENTAÇÕES
FORTÉO Colter Pen é uma solução injetável, contendo 250 mcg de teriparatida por mL. Cada embalagem contém uma caneta aplicadora descartável acoplada a um refil (carpule) de 2,4 mL, contendo 28 doses diárias de 20 mcg de teriparatida.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução contém:
teriparatida.....250 mcg
Excipientes: ácido acético, acetato de sódio, manitol, metacresol e água para injetáveis. Ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio podem ter sido adicionados durante a fabricação para ajuste do pH.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Osteoporose é uma doença que torna os ossos mais frágeis e finos. É uma doença que ocorre principalmente em mulheres após a menopausa, mas também pode ocorrer em homens. Osteoporose também é comum em pacientes que fazem uso de corticosteroides.
FORTÉO Colter Pen é indicado para o tratamento da osteoporose com alto risco para fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens. O alto risco para fraturas inclui um histórico de fratura osteoporótica, ou a presença de múltiplos fatores de risco para fraturas, ou falha ao tratamento prévio para osteoporose conforme decisão médica.
FORTÉO Colter Pen também é indicado para o tratamento da osteoporose associada à terapia sistêmica com glicocorticoides, tanto em homens quanto em mulheres.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
FORTÉO Colter Pen pertence a uma nova classe de agentes formadores de ossos, e a administração diária de FORTÉO Colter Pen estimula a formação de um novo osso, aumentando a massa óssea.
De acordo com estudos pós-comercialização, os pacientes começam a apresentar melhora nas fraturas com 6 a 9 meses de tratamento com FORTÉO Colter Pen.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
FORTÉO Colter Pen não deve ser usado por pacientes alérgicos à teriparatida ou a qualquer um dos seus componentes presentes na formulação.

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e precauções
FORTÉO Colter Pen pode causar aumento nos valores de cálcio no sangue. Relate ao seu médico se você tiver náusea (vontade de vomitar), vômito, constipação (prisão de ventre), baixa energia e dores musculares, pois estes podem ser sinais de um aumento considerável no cálcio no sangue.
FORTÉO Colter Pen também pode causar aumento nos valores de cálcio na urina. Por isso, relate ao seu médico se você já tem ou já teve pedras no rim, ou algum problema renal.
Os seguintes grupos de pacientes devem ser excluídos do tratamento com FORTÉO Colter Pen:

- pacientes que já tiveram diagnóstico de câncer de osso ou outros cânceres que espalharam para o osso (metástases);
- pacientes com doenças ósseas, incluindo hiperparatireoidismo e Doença de Paget;
- pacientes com valores inexplicavelmente altos de fosfatase alcalina no sangue;
- crianças ou adultos jovens em crescimento;
- pacientes com alta concentração de cálcio no sangue (hipercalcemia) e
- pacientes com dificuldade de auto-aplicação da injeção de FORTÉO Colter Pen e que não tenham ninguém que possa ajudá-los.

FORTÉO Colter Pen deve ser usado com cautela em pacientes previamente submetidos a radioterapia externa ou radioterapia por implante envolvendo os ossos, uma vez que estes pacientes possuem um risco basal aumentado para câncer ósseo.

Casos de hipotensão ortostática (queda de pressão arterial ao levantar) foram relatados com o uso de FORTÉO Colter Pen. Por esta razão, alguns pacientes sentem tontura e taquicardia (batimentos cardíacos acelerados) após administração das primeiras doses. Normalmente, eles ocorrem quatro horas após a administração do medicamento e desaparecem espontaneamente em alguns minutos ou horas. Por isso, para as primeiras doses, injete FORTÉO Colter Pen onde você possa sentar ou deitar, se sentir tontura.

O efeito do tratamento com FORTÉO Colter Pen sobre o desenvolvimento do feto humano não foi estudado. Portanto, FORTÉO Colter Pen não deve ser administrado em mulheres grávidas.

FORTÉO Colter Pen não deve ser administrado a mulheres que estejam amamentando. Não houve estudos clínicos para determinar se FORTÉO Colter Pen é secretado no leite materno.

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

Alguns pacientes podem sentir tontura após a administração de FORTÉO Colter Pen. Caso o paciente sinta este sintoma, ele não deve dirigir ou operar máquinas até que se sinta melhor.

Exames laboratoriais

FORTÉO Colter Pen pode induzir aumentos pequenos e transitórios nas concentrações de cálcio no sangue. Caso você precise realizar um exame de sangue para avaliar as concentrações de cálcio sérico, deverá realizá-lo pelo menos 16 horas após a administração da sua dose de FORTÉO Colter Pen para que o medicamento não interfira nos resultados do exame.

FORTÉO Colter Pen também pode provocar pequenos aumentos na excreção de cálcio na urina. Caso necessite realizar exame de urina, informe seu médico sobre o uso de FORTÉO Colter Pen.

FORTÉO Colter Pen pode causar pequenos aumentos nas concentrações de ácido úrico no sangue (hiperuricemia). Entretanto, a hiperuricemia não resultou em um aumento de gota (inflamação das articulações devido ao aumento de ácido úrico no sangue), urolitíase (formação de cálculos no trato urinário) ou artralgia (dor nas articulações).

Interações medicamentosas

Não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente significantes entre FORTÉO Colter Pen e os seguintes medicamentos: hidroclorotiazida, furosemida, digoxina, atenolol e preparações de liberação prolongada de diltiazem, nifedipina, felodipina e nisoldipina. Por isso, relate sempre ao seu médico se estiver fazendo uso de algum medicamento contendo alguma dessas substâncias.

A coadministração de FORTÉO Colter Pen com raloxifeno não alterou os efeitos do FORTÉO Colter Pen em relação à concentração de cálcio na urina e no sangue, nem os eventos adversos.

FORTÉO Colter Pen pode ser administrado com alimento.

Não foram conduzidos estudos para avaliar a interação de FORTÉO Colter Pen com plantas medicinais, álcool, nicotina e exames não laboratoriais.

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

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

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

Cartório de Santo Amaro
AUTÊNTICO PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS
AUTENTICAÇÃO REPROGRÁFICA
06 SET
S.P.
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484474

FORTÉO Colter Pen deve ser mantido sob refrigeração (2°C a 8°C). Durante o período de uso, o tempo de exposição à temperatura ambiente deve ser o menor possível e a dose deve ser administrada imediatamente após a retirada de FORTÉO Colter Pen do refrigerador. **Não congelar. Não usar o FORTÉO Colter Pen se tiver sido congelado.**
Após a primeira injeção, o prazo de validade do produto é de 28 dias. Após esse período a caneta deve ser descartada mesmo se ainda contiver produto.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após aberto, válido por 28 dias.
FORTÉO Colter Pen é uma solução injetável, isotônica, transparente e incolor. Não use se aparecerem partículas ou se a solução estiver turva ou colorida.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se pode utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia: a dose recomendada é de 20 mcg uma vez ao dia.
Modo de usar: administre FORTÉO Colter Pen em injeção subcutânea (abaixo da pele), na coxa ou abdome (área abaixo do estômago), uma vez ao dia pelo período que o seu médico prescrever. O uso de FORTÉO Colter Pen por mais de 24 meses não é recomendado.
Não estão disponíveis informações sobre a eficácia e segurança da injeção intravenosa ou intramuscular de FORTÉO Colter Pen.
Uso da caneta: siga corretamente as instruções de uso da caneta presentes no **"Manual do Usuário"** que acompanha o produto, consultando-o toda vez que a prescrição for renovada. É importante que o paciente e as pessoas que farão a administração de FORTÉO Colter Pen recebam orientação adequada sobre as instruções de uso da caneta. Portanto, é importante ler, entender e seguir as instruções de uso da caneta. Falhas podem resultar em dose incorreta.
Alguns pacientes sentem tontura ou tem taquicardia (batimentos cardíacos acelerados) após as primeiras doses. Para as primeiras doses, injete FORTÉO Colter Pen onde você possa sentar ou deitar, se sentir tontura.
Para evitar possíveis transmissões de doenças, cada caneta só pode ser utilizada por um único paciente, mesmo que a agulha seja trocada.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O QUE EU DEVO FAZER SE EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer ou não puder aplicar FORTÉO Colter Pen na hora usual, injete-o tão logo seja possível naquele dia. Não tome mais de uma injeção no mesmo dia.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Eventos adversos relatados durante estudos clínicos
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): câimbras (contração involuntária do músculo) nas pernas, náusea (vontade de vomitar) e hiperuricemia (aumentos nas concentrações de ácido úrico no sangue).
Eventos adversos espontâneos
Desde a introdução de FORTÉO Colter Pen no mercado, os eventos adversos incluíram:
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): espasmos musculares (contração involuntária do músculo) tanto nas pernas como na região dorso-lombar, às vezes logo após a primeira dose.

Santo Amaro
Avenida Santo Amaro
AUTENTICAÇÃO - AUTÊNTICA
REPROGRÁFICA
06 SET. 2022
S.P.
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484473

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipercalcemia (aumento nas concentrações de cálcio no sangue) maior que 2,76 mmol/L (11 mg/dL).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): eventos alérgicos possíveis logo após a injeção: dispneia aguda (dificuldade para respirar), edema oro-facial (inchaço na boca e no rosto), urticária (coceira) generalizada, dor no peito, anafilaxia (reação alérgica grave) e hipercalcemia (aumento nas concentrações de cálcio no sangue) maior que 3,25 mmol/L (13 mg/dL).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): espasmos musculares (contração involuntária do músculo) graves na região dorso-lombar.
Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Não foram relatados incidentes de superdose durante os estudos clínicos. Os efeitos de superdose que podem ser esperados incluem um atraso no efeito calcêmico e risco de hipotensão ortostática (queda de pressão arterial ao levantar). Náusea (vontade de vomitar), vômito, tontura e dor de cabeça também podem ocorrer.
Em relatos espontâneos pós-comercialização do produto, há casos em que o paciente administrou todo o conteúdo da caneta (800 mcg) de uma só vez. Nestes casos, as reações mais comuns foram náusea, letargia (sensação de lentidão de movimentos e raciocínio), fraqueza e hipotensão (diminuição da pressão arterial). Em alguns casos, porém, nenhum evento adverso ocorreu como resultado da superdose. Não há fatalidades relatadas pelo uso de uma quantidade exagerada de FORTÉO Colter Pen.
Não há um antídoto específico para a teriparatida. Para tratar a superdose deve-se descontinuar o uso de FORTÉO Colter Pen e monitorar os valores de cálcio no sangue. Se suspeitar de superdose, interromper o tratamento e procurar o médico.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS - 1.1260.0079

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva - CRF-SP nº 76601

Fabricado por:
Lilly France S.A.S. - Fegersheim - França

Importado por:
Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

Venda sob prescrição médica

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO - AUTÊNTICO A PRESENTE COPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS
06 SET 2022
S.P.
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484480

FORTÉO® Colter Pen

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Instruções de uso

Solução Injetável - 250 mcg/mL
Refil de 2,4 mL

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6633
AUTENTICAÇÃO: AUTENTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS.
CONFRON...
S.P. 05 SET 2022
Autorizado
AUTENTICIDADE
Colégio Notarial do Brasil
117548
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484478

CDL04DEZ17

FORTÉO® Colter Pen
teriparatida

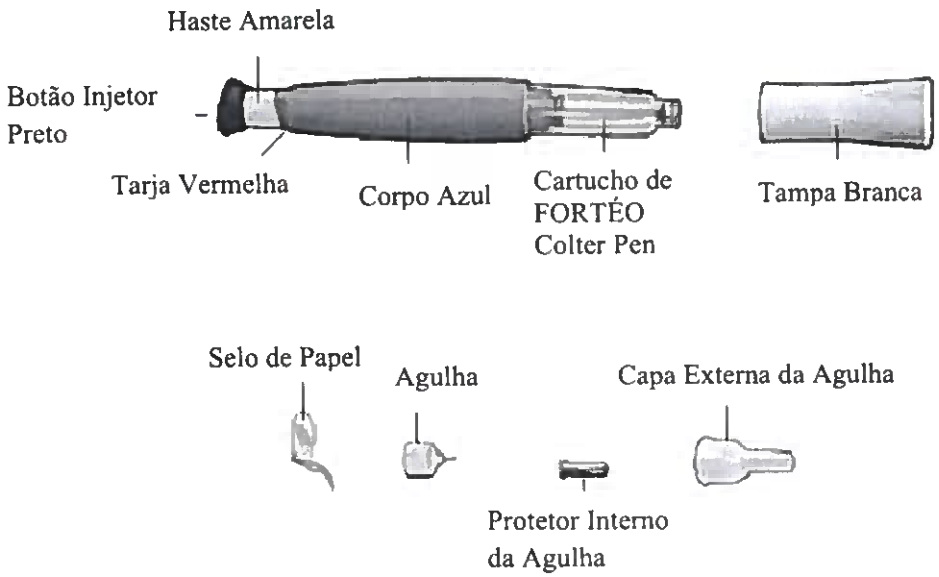
Instruções de Uso

Antes de usar seu novo FORTÉO Colter Pen, por favor leia completamente frente e verso destas *Instruções de Uso*. Siga as instruções cuidadosamente quando usar o FORTÉO Colter Pen.

Não compartilhe sua caneta ou suas agulhas, pois há riscos de transmissão de agentes infecciosos.

Seu FORTÉO Colter Pen contém 28 dias de tratamento.

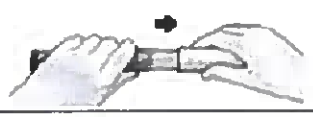
Partes* do FORTÉO Colter Pen



* Agulhas não incluídas. Agulhas Becton, Dickinson and Company podem ser usadas com a caneta.

Sempre lave suas mãos antes de cada aplicação. Prepare o local da aplicação conforme instruído pelo seu médico.

1
Puxe a tampa branca



Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO: AUTENTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS. DOU FÉ
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
AUTENTICIDADE
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484477

Capa Externa da Agulha

2
Rosqueie a nova agulha



Remova o selo de papel.



Empurre a agulha **em direção** ao cartucho de FORTÉO Colter Pen.



Rosqueie a agulha até fixar firmemente.



Remova a capa externa da agulha e **guarde-a.**

3
Ajuste da dose



Puxe o botão injetor preto **até parar.** Se você não conseguir puxar o botão injetor preto, ver em *Solução de Problemas*, *Problema E*, no verso da página.

Tarja Vermelha



Certifique-se de que a tarja vermelha apareça.

Protetor Interno da Agulha



Puxe o protetor interno da agulha e despreze.

4
Aplicação da dose



Gentilmente segure uma dobra da pele da coxa ou do abdome e insira a agulha na pele.

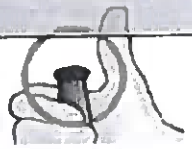


Empurre o botão injetor preto até parar. Segure-o e **conte lentamente até 5.** Então, remova a agulha da pele.

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 5635
AUTENTICAÇÃO - AUTENTICADA A PRESENTE CÓPIA
REPROGRÁFICA - CONFERE COM NESTAS NOTAS.
CONFERE COM O ORIGINAL - DOU FÉ.
06 SET 2022
AUTENTICAÇÃO
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484484

IMPORTANTE

5
Confirmação da dose



Após completar a aplicação:
Uma vez a agulha removida da pele, **certifique-se** de que o botão injetor preto está totalmente apertado. Se a haste amarela não aparecer, você completou a etapa da aplicação corretamente.



Você **NÃO** deve ver nenhuma parte da haste amarela. Caso você veja e já tiver injetado, não injete em você uma segunda vez no mesmo dia. Ao invés disso, **você DEVE zerar o FORTÉO Colter Pen** (ver o *Problema A*, em *Soluções do Problema*, no verso da página).

6
Remova a agulha



Coloque a capa externa da agulha na agulha.

Desrosqueie a agulha toda, dando sobre a capa externa da agulha 3 a 5 voltas completas.

Puxe a agulha e despreze conforme instruído pelo seu médico.

Recoloque a tampa branca. Após o uso, armazene imediatamente o FORTÉO Colter Pen no refrigerador.

Para informações adicionais, ou se você tem alguma pergunta, por favor vá para o verso desta página.

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO: AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS. DOU FÉ.
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484483

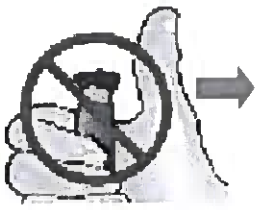


FORTÉO Colter Pen
Injeção de teriparatida (derivada de ADN recombinante)

Solução de Problemas

Problema

A. A haste amarela ainda está aparecendo após eu empurrar o botão injetor preto. Como eu zero meu FORTÉO Colter Pen?



Solução

Para zerar o FORTÉO Colter Pen, siga as etapas abaixo.

1) **Se você já tiver aplicado, NÃO injete em você uma segunda vez no mesmo dia.**
2) Remova a agulha.
3) Rosqueie uma nova agulha, remova a capa externa da agulha e guarde-a.
4) Puxe o botão injetor preto até parar. Certifique-se de que a tarja vermelha apareça.
5) Puxe o protetor interno da agulha e despreze.
6) Aponte a agulha para baixo em um recipiente vazio. Empurre o botão injetor preto até parar. Segure-o e conte lentamente até 5. Você pode ver um pequeno jato ou gota de líquido. **Quando você tiver finalizado, o botão injetor preto deve estar totalmente empurrado.**
7) Se você ainda vir a haste amarela, por favor entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444 ou com seu médico (ver abaixo **Contato para Informações**).
8) Coloque a capa externa da agulha na agulha. Desrosqueie a agulha por completo, dando de 3 a 5 voltas completas sobre a agulha. Puxe a agulha e despreze conforme instruído pelo seu médico. Recoloque a capa branca e coloque o FORTÉO Colter Pen no refrigerador.

Você pode prevenir este problema, **usando sempre uma NOVA agulha para cada aplicação e empurrando o botão injetor preto até o fim e contando lentamente até 5.**

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6835
AUTENTICAÇÃO - AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS, CONFORME DOU FÉ.
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
Colégio Notarial do Brasil
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484482

B. Como eu posso saber se meu FORTÉO Colter Pen está funcionando?

O FORTÉO Colter Pen é projetado para injetar a dose completa toda vez que é usado, conforme apresentado nestas *Instruções de Uso*. O botão injetor preto deve estar apertado totalmente para mostrar que a dose completa de FORTÉO Colter Pen foi aplicada.

Lembre-se de usar uma nova agulha toda vez que você fizer uma aplicação, para assegurar que seu FORTÉO Colter Pen está funcionando corretamente.

C. Eu vi uma bolha de ar no meu FORTÉO Colter Pen.

Uma pequena bolha de ar não vai afetar a sua dose nem vai prejudicá-lo. Você pode continuar a aplicação da sua dose como de costume.

D. Eu não consigo retirar a agulha.

1) Coloque a capa externa da agulha sobre a agulha.
2) Use a capa externa da agulha para desrosquear a agulha.
3) Desroqueie a agulha dando de 3 a 5 voltas completas sobre a capa externa da agulha.
4) Se você ainda não conseguir retirar a agulha, pergunte se alguém pode lhe ajudar.

E. O que devo fazer se eu não conseguir puxar o botão injetor preto?

Troque para um novo FORTÉO Colter Pen para aplicar sua dose conforme instruído pelo seu médico.

Isto indica que você já utilizou toda a medicação que pode ser aplicada com precisão, mesmo que ainda possa visualizar alguma quantidade de medicamento presente no refil.

Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO - AUTENTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS, CONFERE
06 SET 2022
S.P.
Victor Henrique Coelho dos Santos
Autorizado
117649
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484481

Limpeza e Armazenamento

Limpeza do seu FORTÉO Colter Pen

- Limpe a parte externa do FORTÉO Colter Pen com um pano úmido.
- Não coloque o FORTÉO Colter Pen na água, ou lave ou limpe com algum líquido.

Armazenamento do seu FORTÉO Colter Pen

- Coloque imediatamente no refrigerador o FORTÉO Colter Pen após cada uso. Leia e siga as instruções presentes na *Bula ao Paciente* sobre como armazenar o medicamento.
- Não armazene o FORTÉO Colter Pen com agulha fixada, pois isto pode formar bolhas de ar dentro do refil.
- Armazene o FORTÉO Colter Pen com a tampa branca.
- Nunca armazene o FORTÉO Colter Pen no congelador.
- Se a medicação for congelada, despreze a caneta e utilize um novo FORTÉO Colter Pen.
- Se o FORTÉO Colter Pen for deixado fora do refrigerador, não jogue fora. Retorne a caneta para o refrigerador e entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444.

Descarte das Agulhas e da Caneta

Descarte das agulhas e da caneta FORTEO Colter Pen

- Antes de descartar a caneta FORTÉO Colter Pen, assegure-se que removeu a agulha da caneta.
- Coloque as agulhas usadas em um recipiente para objetos perfurocortantes ou em um recipiente de plástico rígido com uma tampa segura. Não jogue agulhas diretamente no lixo doméstico.
- A caneta usada pode ser descartada no lixo doméstico depois de ter removido a agulha.
- Não recicle o recipiente de objeto perfurocortante quando estiver cheio.
- Pergunte ao seu médico sobre as opções para descartar adequadamente o recipiente de objetos perfurocortantes.
- As instruções relativas ao manuseio da agulha não se destinam a substituir as políticas locais, de saúde ou institucionais.
- Descarte a caneta 28 dias após a primeira aplicação.

Cartório de Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO - AUTÊNTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS, CONFERE COM O ORIGINAL E DOU FÉ.
S.P. 06 SET 2022
P. AUT. R$ 3,30
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484488

Outras Notas Importantes

- FORTÉO Colter Pen contém 28 dias de tratamento.
- Não transfira a medicação para uma seringa.
- Escreva em um calendário a data da sua primeira aplicação.
- Leia e siga as instruções na *Bula ao Paciente* para utilizar a medicação.
- Verifique o rótulo do FORTÉO Colter Pen para assegurar-se que você tem a medicação correta e que está dentro do prazo de validade.
- Entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444 se você notar um dos seguintes aspectos:
  - O FORTÉO Colter Pen parecer danificado.
  - A medicação NÃO for transparente, incolor e livre de partículas.
- Use uma nova agulha para cada aplicação.
- Durante a aplicação, você pode escutar um ou mais cliques – isto é uma operação normal da caneta.
- Não compartilhar a sua caneta.
- FORTÉO Colter Pen não é recomendado para uso de pessoas cegas ou deficientes visuais sem a assistência de uma pessoa treinada no uso adequado da caneta.
- Mantenha o FORTÉO Colter Pen fora do alcance das crianças.

Contato para Informações

Em caso de dúvidas ou problemas com FORTÉO Colter Pen, consulte o seu médico ou entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444.

Para mais informações, visite nosso site www.lilly.com.br

Fabricado por:
Lilly France S.A.S. - Fegersheim - França

Importado por:
Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Registro MS - 1.1260.0079
Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva CRF-SP nº 76601

FORTÉO é uma marca registrada da Eli Lilly and Company.

Copyright © 2007, 2017 Eli Lilly and Company. Todos os direitos reservados.

Lilly

Cartório do Santo Amaro
Avenida Santo Amaro, 6635
AUTENTICAÇÃO - AUTENTICO A PRESENTE CÓPIA REPROGRÁFICA EXTRAÍDA NESTAS NOTAS, CONFERE COM O ORIGINAL APRESENTADO E DOU FÉ.
06 SET 2022
S.P.
R$ 4,30
Victor Henrique Coelho dos Santos
Escrevente Autorizado
117549
AUTENTICAÇÃO
AU1043AN0484487

Detalhe do Produto: BASAGLAR

Nome da Empresa Detentora do Registro	ELI LILLY DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	43.940.618/0001-44	**Autorização**	1.01.260-3
Processo	25351.447891/2014-18	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	17/05/2017
Nome Comercial	BASAGLAR	**Registro**	112600194	**Vencimento do registro**	05/2027
Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA			**Medicamento de referência**	Lantus
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			**ATC**	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	PDF	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML ATIVA	1126001940010	SOLUÇAO INJETAVEL	17/05/2017	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 UI/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML ATIVA	1126001940029	SOLUÇAO INJETAVEL	17/05/2017	24 meses
Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - CARPULE DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	100 UI/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML + 5 SIST APLIC 80 UI PLAS ATIVA	1126001940118	SOLUÇAO INJETAVEL	17/05/2017	24 meses

Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	KWIKPEN
Embalagem	• Primária - CARPULE DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ELI LILLY AND COMPANY **Endereço:** - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** LILLY FRANCE FEGERSHEIM **Endereço:** - FRANÇA **Etapa de Fabricação:** Envase • **Fabricante:** LILLY FRANCE FEGERSHEIM **Endereço:** - FRANÇA **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária • **Fabricante:** LILLY FRANCE FEGERSHEIM **Endereço:** - FRANÇA **Etapa de Fabricação:** Formulação • **Fabricante:** ELI LILLY ITALIA S.P.A **Endereço:** V. GRAMSCI, 731-733 - 50019 SESTO FIORENTINO (FI) - ITÁLIA **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária
Via de Administração	-
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR) NAO CONGELAR PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Detalhe do Produto: EVISTA

Nome da Empresa Detentora do Registro	ELI LILLY DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	43.940.618/0001-44	**Autorização**	1.01.260-3
Processo	25000.025769/9740	**Categoria Regulatória**	Novo	**Data do registro**	12/01/1998
Nome Comercial	EVISTA	**Registro**	112600070	**Vencimento do registro**	01/2028
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE RALOXIFENO			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	SUPRESSORES DA REABSORCAO OSSEA			**ATC**	SUPRESSORES DA REABSORCAO OSSEA
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	60 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1126000700016	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/01/1998	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	60 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1126000700024	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/01/1998	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	60 MG COM REV CT 6 BL AL PLAS INC X 14 CANCELADA OU CADUCA	1126000700032	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/01/1998	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	60 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1126000700040	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/01/1998	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	60 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1126000700059	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/01/1998	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE RALOXIFENO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** LILLY S.A ALCOBENDAS **Endereço:** AVENIDA INDUSTRIA, 30 28108 ALCOBENDAS, MADRID, ESPANHA - ESPANHA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL 1
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FORTEO

Nome da Empresa Detentora do Registro	ELI LILLY DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	43.940.618/0001-44	**Autorização**	1.01.260-3
Processo	25351.178460/2002-63	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	20/03/2003
Nome Comercial	FORTEO	**Registro**	112600079	**Vencimento do registro**	03/2028
Princípio Ativo	TERIPARATIDA			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	HORMONIO PARATIREOIDIANO			**ATC**	HORMONIO PARATIREOIDIANO
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	250 MCG/ML SOL INJ CT CARP VD INC X 3 ML X SIST APLIC PLAS **CANCELADA OU CADUCA**	1126000790015	SOLUÇAO INJETAVEL	20/03/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	250 MCG /ML SOL INJ CT CARP VD INC X 2,4 ML X SIST APLIC PLAS **ATIVA**	1126000790023	SOLUÇAO INJETAVEL	20/03/2003	24 meses

Princípio Ativo	TERIPARATIDA
Complemento Diferencial da Apresentação	COLTER PEN

Embalagem	• Primária - CARPULE DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	*Página 32/42* • **Fabricante:** LILLY FRANCE FEGERSHEIM **Endereço:** - FRANÇA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** LILLY DEL CARIBE, INC **Endereço:** Km 12,6 - 65TH Infantry Road - PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS) **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG **Endereço:** - ÁUSTRIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	SUBCUTANEA
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR) NAO CONGELAR
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

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:	**44.152.616/0001-53**
Razão Social:	**UP DISTRIBUIDORA LTDA**
Nome Fantasia:	**UP FARMACEUTICA**
Situação do Fornecedor:	**Credenciado** Data de Vencimento do Cadastro: **14/02/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**
MEI:	**Não**
Porte da Empresa:	**Micro Empresa**

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Nada Consta**
Impedimento de Licitar:	**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).
Fornecedor possui alguma pendência no Nível de Cadastramento indicado. Verifique mais informações sobre pendências nas funcionalidades de consulta.

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN		Validade:	**15/07/2023**
FGTS		Validade:	**13/02/2023**
Trabalhista	**(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**15/07/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal (Possui Pendência)

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**12/03/2023**
Receita Municipal	Validade:	**14/01/2023** (*)

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2023**

CPF: 634.441.942-34 Nome: IVANIR BARREIRA DE JESUS
Ass: _____

FILTROS APLICADOS:

CPF / CNPJ sancionado: 44.152.616/0001-53

LIMPAR

Data da consulta: 16/01/2023 15:54:20
Data da última atualização: 01/2023 (Diário Oficial da União - CEAF) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CNEP) , 01/2023 (Sistema Integrado de Administração Financeira do Governo Federal (SIAFI) - CEPIM) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CEIS) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - Acordos de Leniência)

DETALHAR	CADASTRO	CNPJ/CPF SANCIONADO	NOME SANCIONADO	UF SANCIONADO	ÓRGÃO/ENTIDADE SANCIONADORA	CATEGORIA SANÇÃO	DATA DE PUBLICAÇÃO DA SANÇÃO	VALOR DA MULTA	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 **UP DISTRIBUIDORA LTDA**, inscrita no **CNPJ 44.152.616/0001-53.**

Esta Certidão tem validade de **30 (trinta) dias.**
Emitida em **16/01/2023 às 15:44:28 horas** (Data e Hora de Porto Velho/RO)
Código de Controle: **C2EA-FBB2-F547-4AFD-A55F-3FAA-D652-4B55**

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

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (16/01/2023 às 16:38) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 04.598.413/0003-32.

A condenação por atos de improbidade 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 63C5.A7A0.6C28.5888 no seguinte endereço: https://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/autenticar_certidao.php

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (14/12/2022 às 10:22) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 44.152.616/0001-53.

A condenação por atos de improbidade 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 6399.CE16.C3DB.D150 no seguinte endereço: 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: UP DISTRIBUIDORA LTDA
CNPJ: 44.152.616/0001-53

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 14:45:32 do dia 11/11/2022 <hora e data de Brasília>.
Válida até 10/05/2023.
Código de controle da certidão: **831E.2066.ED77.696A**
Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA FAZENDA

Certidão Negativa de Débitos para com a Fazenda Pública Estadual - MOD. 2

Certidão Nº 20220000864106

Identificação do Requerente: CNPJ N° 44.152.616/0001-53

Certificamos que, até a presente data, não existe débito contra o portador do Cadastro de Pessoa Jurídica acima especificado, ficando ressalvada à Fazenda Pública Estadual o direito de cobrar quaisquer dívidas que venham a ser apuradas.

Certidão emitida via Sistema Eletrônico de Processamento de Dados, nos termos do Regulamento do ICMS/ES, aprovado pelo Decreto nº 1.090-R, de 25 de outubro de 2002.

Certidão emitida em **03/10/2022**, válida até **01/01/2023**.

A autenticidade deste documento poderá ser confirmada via internet por meio do endereço **www.sefaz.es.gov.br** ou em qualquer Agência da Receita Estadual.

Vitória, 03/10/2022.

Autenticação eletrônica: **000D.D235.F4B0.652F**

PREFEITURA MUNICIPAL DE VILA VELHA

AVENIDA SANTA LEOPOLDINA, 840 - CEP 29102-375 - COQUEIRAL ITAPARICA - FONE 27 3149-7251

Estado do Espírito Santo

SECRETARIA MUNICIPAL DE FINANÇAS

CERTIDÃO NEGATIVA

DE DÉBITOS PARA COM A FAZENDA PÚBLICA MUNICIPAL

N° 169072/2022

Certificamos que, até a presente data, não existe débito em face do Cadastro Municipal especificado, ressalvando à Fazenda Pública Municipal o direito de cobrar quaisquer dívidas que venham a ser apuradas. Esta certidão refere-se exclusivamente ao Cadastro Municipal, não abrangendo os demais cadastros do sujeito passivo identificado, se for o caso.

CRC **729204 Crc Original: 729204 Situação: Ativo**
Razão Social/Nome **UP DISTRIBUIDORA LTDA**
CNPJ / CPF **44.152.616/0001-53**
Inscrição Estadual/RG
Endereço **29109-170 - RUA FRANCISCO ASSUMPCAO DE CARVALHO, 115**
Bairro **BRISAMAR Cidade Vila Velha Estado ES**

VILA VELHA, 25 de Novembro de 2022

Esta Certidão é valida até: 25/12/2022

Data Geração: 25/11/2022 **Data Emissão:** 25/11/2022

Tanto a veracidade da informação quanto a manutenção da condição de não devedor poderá ser verificada na seguinte página da Internet: **www.vilavelha.es.gov.br**

Identificação 3032192

Número da Certidão: 169072/2022

Controle: 729204

ATENÇÃO: Qualquer rasura ou emenda **INVALIDARÁ** este documento.

Certidão emitida gratuitamente pela internet em 25/11/2022

PREFEITURA MUNICIPAL DE VILA VELHA

AVENIDA SANTA LEOPOLDINA, 840 - CEP 29102-375 - COQUEIRAL ITAPARICA - FONE 27 3149-7251

Estado do Espírito Santo

SECRETARIA MUNICIPAL DE FINANÇAS

CERTIDÃO NEGATIVA

DE DÉBITOS PARA COM A FAZENDA PÚBLICA MUNICIPAL

N° 169071/2022

Certificamos que, até a presente data, não existe débito em face do Cadastro Municipal especificado, ressalvando à Fazenda Pública Municipal o direito de cobrar quaisquer dívidas que venham a ser apuradas. Esta certidão refere-se exclusivamente ao Cadastro Municipal, não abrangendo os demais cadastros do sujeito passivo identificado, se for o caso.

Inscrição **04.04.374.0027.001 IdFisico 193248 Situação: Ativo**
Proprietário **DILZA FRAGA MOTTE - CNPJ/CPF 478.586.567-91**
Responsável Trib **DILZA FRAGA MOTTE CNPJ/CPF 478.586.567-91**
Local do Imóvel **29109-024 - RUA FRANCISCO ASSUMPÇÃO DE CARVALHO, 115**
Bairro/Loteamento **BRISAMAR Quadra: V Lote: 002**

VILA VELHA, 25 de Novembro de 2022

Esta Certidão é valida até: 25/12/2022

Data Geração: 25/11/2022 **Data Emissão:** 25/11/2022

Tanto a veracidade da informação quanto a manutenção da condição de não devedor poderá ser verificada na seguinte página da Internet: **www.vilavelha.es.gov.br**

Identificação 3032191

Número da Certidão: 169071/2022

Controle: 193248

ATENÇÃO: Qualquer rasura ou emenda **INVALIDARÁ** este documento.

Certidão emitida gratuitamente pela internet em 25/11/2022

Voltar Imprimir

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

Inscrição: 44.152.616/0001-53
Razão Social: UP DISTRIBUIDORA LTDA
Endereço: R FRANCISCO ASSUMPCAO DE CARVALHO / BRISAMAR / VILA VELHA / ES / 29109-170

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 Servico - 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:08/12/2022 a 06/01/2023

Certificação Número: 2022120804383118615530

Informação obtida em 09/12/2022 15:32:57

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	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
44.152.616/0001-53 **MATRIZ**		**08/11/2021**

NOME EMPRESARIAL
UP DISTRIBUIDORA LTDA

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA)	PORTE
UP FARMACEUTICA	**ME**

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL
46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS
46.44-3-02 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso veterinário
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
46.46-0-02 - Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal
46.64-8-00 - Comércio atacadista de máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico-hospitalar; partes e peças
47.89-0-05 - Comércio varejista de produtos saneantes domissanitários
53.20-2-02 - Serviços de entrega rápida (Dispensada *)

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
R FRANCISCO ASSUMPCAO DE CARVALHO	**115**	********

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
29.109-170	**BRISAMAR**	**VILA VELHA**	**ES**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
GESTOR@UPFARMACEUTICA.COM.BR	**(27) 3075-2397**

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**08/11/2021**

MOTIVO DE SITUAÇÃO CADASTRAL

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

(*) *A dispensa de alvarás e licenças é direito do empreendedor que atende aos requisitos constantes na Resolução CGSIM nº 51, de 11 de junho de 2019, ou da legislação própria encaminhada ao CGSIM pelos entes federativos, não tendo a Receita Federal qualquer responsabilidade quanto às atividades dispensadas.*

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

Emitido no dia **26/09/2022** às **13:55:48** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: UP DISTRIBUIDORA LTDA (MATRIZ E FILIAIS)
CNPJ: 44.152.616/0001-53
Certidão nº: 43521487/2022
Expedição: 06/12/2022, às 11:09:58
Validade: 04/06/2023 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **UP DISTRIBUIDORA LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **44.152.616/0001-53**, **NÃO CONSTA** como inadimplente no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.
Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.° 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022.
Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.
No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.
A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (http://www.tst.jus.br).
Certidão emitida gratuitamente.

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

PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
R. Des. Homero Mafra, 60 Enseada do Suá, Vitória - ES | CEP: 29.050-275 | Tel: (27) 3334-2000.

CERTIDÃO NEGATIVA DE PRIMEIRA INSTÂNCIA
NATUREZA DE RECUPERAÇÃO JUDICIAL E EXTRAJUDICIAL (FALÊNCIA E CONCORDATA)

Dados da Certidão

Razão Social: UP DISTRIBUIDORA LTDA

CNPJ:	44.152.616/0001-53		
Data de Expedição:	25/11/2022 10:11:46	**Validade:**	30 DIAS
N° da Certidão:	**** 2021092536 ****		
-- ENDEREÇO --			
Município:	*- NÃO INFORMADO -*	**Bairro:**	*- NÃO INFORMADO -*
Logradouro:	*- NÃO INFORMADO -*	**Número:**	*- NÃO INFORMADO -*
Complemento:	*- NÃO INFORMADO -*	**CEP:**	*- NÃO INFORMADO -*
-- CONTATO --			
Email:	*- NÃO INFORMADO -*	**Telefone Fixo:**	*- NÃO INFORMADO -*
		Telefone Celular:	*- NÃO INFORMADO -*

CERTIFICA que, consultando a base de dados do Sistema de Gerenciamento de Processos do Poder Judiciário do Estado do Espírito Santo (E-Jud, SIEP, PROJUDI e PJe) até a presente data e hora, **NADA CONSTA** contra o solicitante .

Observações

a. Certidão expedida gratuitamente através da Internet;
b. Os dados do(a) solicitante acima informados são de sua responsabilidade, devendo a titularidade ser conferida pelo interessado e/ou destinatário;
c. O prazo de validade desta certidão é de 30 (trinta) dias, contados da data da expedição, conforme disposto no art. 467 do Código de Normas da Corregedoria Geral da Justiça. Após essa data será necessária a emissão de uma nova certidão;
d. A autenticidade desta certidão poderá ser confirmada na página do Tribunal de Justiça do Estado do Espírito Santo - www.tjes.jus.br -, utilizando o número da certidão acima identificado;
e. Em relação as comarcas da entrância especial (Vitória/Vila Velha/Cariacica/Serra/Viana), as ações de: execução fiscal estadual, falência e recuperação judicial, e auditoria militar, tramitam, apenas, no juízo de Vitória;
f. As ações de natureza cível abrangem inclusive aquelas que tramitam nas varas de Órfãos e Sucessões (Tutela, Curatela, Interdição,...), Juizado Especial Cível, Juizado Especial da Fazenda Pública, Execução Fiscal e Execução Patrimonial (observado o item **e**);
g. As ações de natureza criminal abrangem, dentre outras: as de auditoria militar e de juizados especiais criminais;
h. As matérias atinentes as varas de família e infância e juventude são objeto de certidão específica;
i. A base de dados do sistema de gerenciamento processual (1ª INSTÂNCIA: eJUD, SIEP, PROJUDI, PJe-1G; 2ª INSTÂNCIA: Sistema de Segunda Instância, PJe-2G) contém o registro de todos os processos distribuídos no Judiciário do Estado do Espírito Santo, com exceção do SEEU;
j. A certidão negativa referente ao Sistema Eletrônico de Execução Unificado – SEEU deverá ser requerida ao Cartório do Ofício de Distribuidor da Comarca, conforme Ato Normativo Conjunto n°. 009/2021.

Voltar Imprimir Página

PODER JUDICIÁRIO DO ESPÍRITO SANTO

CORREGEDORIA GERAL DA JUSTIÇA

CERTIDÃO

A Corregedoria-Geral da Justiça **Certifica** que, a Comarca da Capital é constituída pelos Juízos de Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica e Viana, todos de Entrância Especial. Na Comarca da Capital existem 07 (sete) cartórios de Protesto de Títulos e Letras, assim distribuídos: 01 (um) em Vitória, 02 (dois) em Vila Velha, sendo da 1a. Zona, e 01 (um) da 2ª. Zona, 01 (um) em Cariacica, 02 (dois) na Serra, sendo 01 (um) da 1ª. Zona, e 01 (um) da 2ª. Zona, 01 (um) em Viana, **Certifica**, outrossim, que no Juízo de Vitória, existem duas Contadorias e de acordo com a Resolução n° **008/2000**, publicada no Diário da Justiça de **24/01/2000**, **estão afetos à 1ª Contadoria**, os feitos de competências das Varas Cíveis, da Vara de Órfãos e Sucessões, da Varas de Família, das Varas Criminais, das Varas dos Juizados Especiais Cíveis e Criminais, e **estão afetos à 2ª Contadoria**, os feitos da competência das Varas da Fazenda Pública Estadual, da Vara da Fazenda Pública Estadual Privativa das Execuções Fiscais, da Vara da Fazenda Pública Municipal, da Vara dos Registros Públicos, da Vara do Meio Ambiente, da Vara do Consumidor, da Vara de Acidentes do Trabalho e da Vara de Falência e Concordata. **Certifica**, ainda, que a referida Vara especializada em **Falência e Concordata** é competente para processar e julgar os feitos dos Juízos de **Vitória, Vila Velha, Serra, Cariacica e Viana. Certifica**, finalmente, que nos demais Juízos da Comarca da Capital, existem 04 (quatro) Cartórios do Contador, Partidor, Distribuidor e Depositário Público, assim discriminados: **01 (um) em Vila Velha, 01 (um) em Cariacica, 01 (um) na Serra, 01 (um) em Viana.**

Emitido às **10:10:01** do dia **25/11/2022**.
Válido até **25/12/2022**.

A veracidade das informações contidas neste documento eletrônico deverá ser verificada no site **http://www.cgj.es.gov.br** .

TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO

CERTIDÃO NEGATIVA

DE

LICITANTES INIDÔNEOS

Nome completo: **UP DISTRIBUIDORA LTDA**

CPF/CNPJ: **44.152.616/0001-53**

O Tribunal de Contas da União CERTIFICA que, na presente data, o (a) requerente acima identificado(a) NÃO CONSTA da relação de responsáveis inidôneos para participar de licitação na administração pública federal, por decisão deste Tribunal, nos termos do art. 46 da Lei nº 8.443/92 (Lei Orgânica do TCU).

Não constam da relação consultada para emissão desta certidão os responsáveis ainda não notificados do teor dos acórdãos condenatórios, aqueles cujas condenações tenham tido seu prazo de vigência expirado, bem como aqueles cujas apreciações estejam suspensas em razão de interposição de recurso com efeito suspensivo ou de decisão judicial.

Certidão emitida às 10:17:42 do dia 14/12/2022, com validade de trinta dias a contar da emissão.

A veracidade das informações aqui prestadas podem ser confirmadas no sítio https://contas.tcu.gov.br/ords/f?p=INABILITADO:5

Código de controle da certidão: GSXU141222101742

Atenção: qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO

Consulta Consolidada de Pessoa Jurídica

Este relatório tem por objetivo apresentar os resultados consolidados de consultas eletrônicas realizadas diretamente nos bancos de dados dos respectivos cadastros. A responsabilidade pela veracidade do resultado da consulta é do Órgão gestor de cada cadastro consultado. A informação relativa à razão social da Pessoa Jurídica é extraída do Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica, mantido pela Receita Federal do Brasil.

Consulta realizada em: 14/12/2022 10:24:10

Informações da Pessoa Jurídica:

Razão Social: **UP DISTRIBUIDORA LTDA**
CNPJ: **44.152.616/0001-53**

Resultados da Consulta Eletrônica:

Órgão Gestor: **TCU**
Cadastro: **Licitantes Inidôneos**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Órgão Gestor: **CNJ**
Cadastro: **CNIA - Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Órgão Gestor: **Portal da Transparência**
Cadastro: **Cadastro Nacional de Empresas Inidôneas e Suspensas**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Órgão Gestor: **Portal da Transparência**
Cadastro: **CNEP - Cadastro Nacional de Empresas Punidas**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Obs: A consulta consolidada de pessoa jurídica visa atender aos princípios de simplificação e

racionalização de serviços públicos digitais. Fundamento legal: Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014, Lei nº 13.460, de 26 de junho de 2017, Lei nº 13.726, de 8 de outubro de 2018, Decreto nº 8.638 de 15, de janeiro de 2016.

HOSPITAL INFANTIL
NOSSA SENHORA
DA GLÓRIA
REDE ESTADUAL

GOVERNO DO ESTADO DO ESPIRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE
HOSPITAL ESTADUAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA
NÚCLEO DE TRABALHO DE FARMÁCIA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos nos exatos termos e sob penas da lei nº. 8.666/93, para os devidos fins que a empresa UP Distribuidora Ltda inscrita no CNPJ: 44.152.616/0001-53, sediada na Avenida Francisco Assumpção de Carvalho nº 115 – Brisamar - Vila Velha – ES – CEP: 29109-170, é nosso fornecedor de medicamentos e materiais de consumo médico hospitalar, cumprindo com as entregas e validades dos produtos de acordo com a solicitação.

DESCRITIVO	UNID	QTD
ENOXAPARINA 40MG MYLAN	SERINGA	5.000
MEROPENEM 1G	FA	3.000
PROPOFOL 20ML	FA	7.300
ROCURONIO 50MG 5ML	FR	12.000
DEXMEDETOMIDINA 200MCG 2ML	FA	4.000
CISATRACURIO 10MG 5ML	FR	8.800

Não tendo até a presente data nada que desabone a conduta e responsabilidade dessa empresa.

Vila Velha/ES, 11 de Fevereiro de 2022.

Larissa Mezadri
FARMACÊUTICA
CRF-ES 5466

Larissa Tôrres Mezadri

Farmacêutica do Almoxarifado de Farmácia / HINSG

LUIZ EDUARDO DOS SANTOS ARAUJO:88599329715
Assinado de forma digital por LUIZ EDUARDO DOS SANTOS ARAUJO:88599329715
Dados: 2022.05.04 17:02:30 -03'00'

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por ADAUTO JOSÉ FERNANDES RIBEIRO, em terça-feira, 14 de junho de 2022 16:48:19 GMT-03:00, CNS: 06.870-0 - Cartório Azevêdo Bastos - 1º Ofício de Registro Civil das Pessoas Naturais e de Interdições e Tutel/PB, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br ou Consulte o Documento em: https://azevedobastos.not.br/documento/19825140622193146260 4

CARTÓRIO
Autenticação Digital Código: 19825140622193146260 4-1
Data: 14/06/2022 16:34:22
Valor Total do Ato: R$ 5,02
Selo Digital Tipo Normal C: ANC54493-HMRJ;

CNJ: 06.870-0
Cartório Azevêdo Bastos
Av. Presidente Epitácio Pessoa - 1145
Bairro dos Estado, João Pessoa - PB
(83) 3244-5404 - cartorio@azevedobastos.not.br
https://azevedobastos.not.br

Válber Azevêdo de M. Cavalcanti
Titular

TJPB

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVÊDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br

DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos da atividade Notarial e Registral no Estado da Paraíba, foi instituído pela da Lei Nº 10.132, de 06 de novembro de 2013, a aplicação obrigatória de um Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial em todos os atos de notas e registro, composto de um código único (por exemplo: Selo Digital: ABC12345-X1X2) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser verificada e confirmada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço https://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/.

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

Nesse sentido, declaro que a UP DISTRIBUIDORA LTDA assumiu, nos termos do artigo 8°, §1°, do Decreto n° 10.278/2020, que regulamentou o artigo 3°, inciso X, da Lei Federal n° 13.874/2019 e o artigo 2°-A da Lei Federal 12.682/2012, a responsabilidade pelo processo de digitalização dos documentos físicos, garantindo perante este Cartório e terceiros, a sua autoria e integridade.

De acordo com o disposto no artigo 2º-A, §7°, da Lei Federal n° 12.682/2012, o documento em anexo, identificado individualmente em cada Código de Autenticação Digital[1] ou na referida sequência, poderá ser reproduzido em papel ou em qualquer outro meio físico.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **20/06/2022 14:29:47 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa UP DISTRIBUIDORA LTDA ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site https://autdigital.azevedobastos.not.br e informe o Código de Autenticação Digital

Esta Declaração é valida por **tempo indeterminado** e está disponível para consulta em nosso site.

[1]Código de Autenticação Digital: 198251406221931462604-1
[2]Legislações Vigentes: Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013, Provimento CGJ N° 003/2014 e Provimento CNJ N° 100/2020.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b74f4228665b6ab959db5ff7c578ff422694774666732ad62a525d2db74f6c4e964ff6ac4cf4fffa2afd7f38704f8d06ce40505e7b350e30e53d2b40b58584500

Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2, de 24 de agosto de 2001.

ICP Brasil

Alvará de Licença

Data Validade:**04/07/2027**

Cumprindo o que dispõe a LEI Complementar n° 010 de 2006 e suas alterações do CÓDIGO DE POSTURA MUNICIPAL (Lei nº 5.406/2013) e CÓDIGO TRIBUTÁRIO MUNICIPAL em vigor, outorgamos o presente ALVARÁ DE LICENÇA DE LOCALIZAÇÃO, INSTALAÇÃO E CONDIÇÕES PARA FUNCIONAMENTO, para o estabelecimento abaixo identificado:

Ccm **165994** **InscrMunicipal 165994 Situação: Ativo**
Razao Social **UP DISTRIBUIDORA LTDA**
CNPJ / CPF **44.152.616/0001-53**
Inscrição Estadual/RG
Endereco **RUA FRANCISCO ASSUMPCAO DE CARVALHO, 115** **- CEP 29109-170**
Bairro **BRISAMAR** **Cidade Vila Velha** **Estado ES**

Alvará: **805 / 2022**
Processo: **71158** / **2021**
Tipo de Validade: **DEFINITIVO**

Início Atividade **08/11/2021**
Área unidade(m²) **356.30**

Atividades:

5320202	Serviços de entrega rápida
4789005	Comércio varejista de produtos saneantes domissanitários
4646002	Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal
4645101	Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
4644302	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso veterinário
4664800	Comércio atacadista de máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico-hospitalar; partes e peças
4644301	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

Informações complementares

Alvará de Bombeiros com vencimento em: 25/11/2024
Alvará Sanitário com vencimento em: 10/06/2025

Observações:

a. O pagamento da TVNP - Taxa de Fiscalização deverá ser anual, conforme prevê os artigos 221-A, 221-D, 221-E, 223 e 224 da Lei 3.375/1997 e alterações;
b. A alteração de endereço, inclusão ou modificação de atividade, implicará, OBRIGATÓRIAMENTE, em novo licenciamento, conforme paragrafo único do art. 22 da Lei Complementar 010/2016 e art. 42 da Lei 5.406/2013;
c. O requerimento de alteração do contrato social, baixa ou paralização de atividade deverá ser dirigido à OML (Órgão Multidisciplinar de Licenciamento), no prazo máximo de 30 (trinta) dias contados da data do evento, conforme artigos 11, 131 e 132 da Lai 3.375/1997;
d. Este documento deverá, OBRIGATÓRIAMENTE, ficar exposto em local visível e de acesso ao público, juntamente com a Certidão de Vistoria do Corpo de Bombeiros Militar, conforme art. 38 da Lei 5.406/13 c/c art. 72 da L.C. 010/2006.
e. ESTE DOCUMENTO NÃO VALE COMO COMPROVANTE DE QUITAÇÃO DE DÉBITOS e PERDERÁ SUA VALIDADE quando o local de exercício da atividade não mais atender às exigências para o qual fora expedido, conforme art. 225 da Lei 3.375/1997 c/c artigos 10, 10-A e 10-B da Lei Complementar 010/2006 e alterações.

Código de Autenticidade: **OEXK-PUGD** Emitido em: **06/07/2022**

PREFEITURA MUNICIPAL DE VILA VELHA

AVENIDA SANTA LEOPOLDINA, 840 - CEP 29102-375 - COQUEIRAL ITAPARICA - FONE 27 3149-7200

Secretaria Municipal de Saúde

Certificado de Inspeção Sanitária

Data Validade:**14/01/2025**

Cumprindo o que dispõe a LEI MUNICIPAL 2.866/94 Lei Complementar n° 010 de 2006 e suas alterações outorgamos o presente Certificado de inspeção Sanitária para o estabelecimento abaixo discriminado:

Razão Social/Nome **UP DISTRIBUIDORA LTDA Crc 729204 Situação: Ativo**

CNPJ/CPF **44.152.616/0001-53**

Inscrição Estadual/RG

Endereço **29109-170 - RUA FRANCISCO ASSUMPCAO DE CARVALHO**

Bairro **BRISAMAR Cidade Vila Velha Estado ES**

Alvará Sanitário **272 / 2022** Cep **29109-170** Início das Atividades **08/11/2021**

Processo: **71241 / 2021** Data de Concessão **10/06/2022**

Área da unidade(m²) **356.30** Cad. Imobiliário **04.04.374.0027.001**

Responsavel técnico **FABIO AUGUSTO DE LÍRIO ASSINI - CRF/ES 1702**

Atividades:

4644301 Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

Informações complementares:

ALVARÁ COMPLEMENTAR. AUTORIZADO O COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL. INSPEÇÃO REALIZADA PELAS FISCAIS JANAYNA DEMONER S. T. LADEIRA E MARÍLIA P. R. LEITE.

Observações:

a. O pagamento da taxa de fiscalização é anual, conforme a Lei 3.375/97 (Código Tributário Municipal), cujos vencimentos atenderão as datas previstas no calendário fiscal vigente.
b. O prazo para requerimento de qualquer alteração, baixa ou paralisação deverá ocorrer dentro de 30 (trinta) dias contados da data do evento.
c. Requerer a renovação do Alvará em até 60 dias antes do vencimento deste.
d. A aceitação deste Alvará está condicionada à verificação de sua autenticidade na internet.
e. ESTE DOCUMENTO DEVERÁ SER, OBRIGATORIAMENTE, AFIXADO EM LOCAL DE FÁCIL IDENTIFICAÇÃO E VERIFICAÇÃO PELO PÚBLICO.

Código de Autenticidade: **FQHN-SPLD** Emitido em: **10/06/2022**

UP DISTRIBUIDORA LTDA

AO
SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DE LICITAÇÕES - SUPEL/RO
AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS

INFORMAÇÕES DA LICITAÇÃO			
PROCESSO:	0036.084920/2022-89	MODALIDADE:	PREGÃO ELETRÔNICO
ORGÃO:	SUPERINTENDÊNCIA ESTADUAL DE LICITAÇÕES - SUPEL/RO	NÚMERO:	0633/2022
OBJETO:	AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS	DATA DA LICITAÇÃO:	19/12/2022

PROPOSTA COMERCIAL

ITEM	DESCRIÇÃO	UNIDADE	QUANT. TOTAL	FABRICANTE	NOME COMERCIAL	VAL.UNIT.	VAL. TOTAL
69	TOPIRAMATO 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 FABRICANTE: ZYDUS NIKKHO / NOME COMERCIAL: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1565100310038 / VALIDADE FABRIL: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: ÍNDIA	COM	98.760	ZYDUS NIKKHO	GENÉRICO	0,3270	R$ 32.294,52
VALOR TOTAL DO ITEM 69 - Trinta e dois mil, duzentos e noventa e quatro reais e cinquenta e dois centavos.							

ITEM	DESCRIÇÃO	UNIDADE	QUANT. TOTAL	FABRICANTE	NOME COMERCIAL	VAL.UNIT.	VAL. TOTAL
70	TOPIRAMATO 25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 FABRICANTE: ZYDUS NIKKHO / NOME COMERCIAL: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1565100310021 / VALIDADE FABRIL: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: ÍNDIA	COM	23.880	ZYDUS NIKKHO	GENÉRICO	0,1900	R$ 4.537,20
VALOR TOTAL DO ITEM 70 - Quatro mil, quinhentos e trinta e sete reais e vinte cetavos.							

ITEM	DESCRIÇÃO	UNIDADE	QUANT. TOTAL	FABRICANTE	NOME COMERCIAL	VAL.UNIT.	VAL. TOTAL
71	TOPIRAMATO 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 FABRICANTE: ZYDUS NIKKHO / NOME COMERCIAL: GENÉRICO / REGISTRO ANVISA: 1565100310011 / VALIDADE FABRIL: 24 MESES / PROCEDÊNCIA: ÍNDIA	COM	78.180	ZYDUS NIKKHO	GENÉRICO	0,2045	R$ 15.987,81
VALOR TOTAL DO ITEM 71 - Quinze mil, novecentos e oitenta e sete reais e oitenta e um centavos.							

VALOR TOTAL DA PROPOSTA - Cinquenta e dois mil, oitocentos e dezenove reais e cinquenta e três centavos.	R$ 52.819,53

DADOS EMPRESARIAIS

RAZÃO SOCIAL: UP DISTRIBUIDORA LTDA
NÚMERO DE INSCRIÇÃO NO CADASTRO NACIONAL DE PESSOA JÚRIDICA: 44.152.616/0001-53
INSCRIÇÃO ESTADUAL: 083833196 INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 165994
TELEFONE PARA CONTATO: (27) 3075-2397 (27) 33407972
E-MAIL PARA CONTATO LICITACAO: LICITACAO@UPFARMACEUTICA.COM.BR
E-MAIL PARA CONTATO EMPENHO: EMPENHO@UPFARMACEUTICA.COM.BR
NOME DO SIGNATÁRIO: LUIZ EDUARDO DOS SANTOS ARAUJO
IDENTIDADE DO SIGNATÁRIO: 07427141-2 IFP RJ
CPF DO SIGNATÁRIO: 885.993.297-15
ESTADO CIVIL DO SIGNATÁRIO: CASADO
NACIONALIDADE DO SIGNATÁRIO: BRASILEIRO
DADOS BANCARIOS: SICOOB BANCO (756) AGÊNCIA 3008-2 CONTA CORRENTE N° 158.298-4

EXIGÊNCIAS EDITALÍCIAS

PRAZO DE VALIDADE DA PROPOSTA: Conforme estabelecido no Edital e seu Termo de Referência.

PRAZO DE VALIDADE DOS MEDICAMENTOS: O itens/produtos deverá ser entregue com prazo de validade equivalente e/ou não inferior a 80% (oitenta por cento) de sua validade, contados da data de entrega dos mesmos.

PRAZO E LOCAL DA ENTREGA: O fornecimento/entrega deverá ser efetuado no prazo máximo de 30 (trinta) dias corridos, na totalidade do objeto contratado, contados a partir do recebimento da Nota de Empenho ou do Instrumento de contrato, se for o caso; Os medicamentos deverão ser entregues no: Central de Abastecimento Farmacêutico – CAF1, sito a Rua Aparício de Moraes nº 4338 – Bairro: Industrial – CEP: 76.821-240 – Porto Velho/RO horário das 08h00min horas as 15h00min horas, de segunda a quinta-feira e das 08:00 00min horas as 13h00min horas, as sextas feiras.

PRAZO PARA EFETUAR O PAGAMENTO: Conforme estabelecido no item 17. do Termo de Referência – Anexo I deste Edital.
PRAZO DE VIGÊNCIA DA ATA: A Ata de Registro e Preços terá validade de 12 (doze) meses, contados a partir da publicação no Diário Oficial do Estado.

OBSERVAÇÕES E DECLARAÇÕES

DECLARO, que nos preços propostos encontram-se incluídos todos os tributos, encargos sociais, frete até o destino e quaisquer outros ônus que porventura possam recair sobre o fornecimento do objeto da presente licitação e que estou de acordo com todas as normas deste edital e seus anexos.

DECLARO, a inteira submissão aos preceitos legais em vigor, especialmente, os da Lei Nº 10.520/20 Lei nº 8666/93 e Lei Complementar nº 123/06, todas com suas alterações e, as clásulas e condições constantes deste edital.

EM VITURDE DA LEGISLAÇÃO VIGENTE, A RDC N°135/2005, COM AS ALTERAÇÕES DA RDC N°260/2005, AMBAS REVOGADAS PELA RDC N°80/2006 E A PORTARIA 344, DE 12 DE MAIO DE 1998, E SUAS POSTERIORES ATUALIZAÇÕES, SOMOS IMPOSSIBILITADOS DE EFETUAR A SUBDIVISÃO DA EMBALAGEM DE UM PRODUTO (FRACIONAMENTO).

44.152.616/0001-53
UP DISTRIBUIDORA LTDA
RUA: FRANCISCO ASSUMPCAO DE CARVALHO, Nº 115
Brisamar - Vila Velha - ES
CEP: 29109-170

LUIZ EDUARDO DOS SANTOS ARAUJO:88599329715
Assinado de forma digital por LUIZ EDUARDO DOS SANTOS ARAUJO:88599329715
Dados: 2022.12.19 17:07:14 -03'00'

VILA VELHA, ES 19 DE DEZEMBRO DE 2022.

UP DISTRIBUIDORA LTDA
LUIZ EDUARDO DOS SANTOS ARAUJO
CPF: 885.993.297-15
RG: 07427141-2 IFP RJ

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TOPIRAMATO

Nome da Empresa Detentora do Registro	ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA	**CNPJ**	05.254.971/0001-81	**Autorização**	1.05.651-0
Processo	25351.332905/2008-52	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	16/05/2011
Nome Comercial	TOPIRAMATO	**Registro**	156510031	**Vencimento do registro**	05/2026
Princípio Ativo	TOPIRAMATO			**Medicamento de referência**	TOPAMAX
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1565100310011	Comprimido Revestido	16/05/2011	24 meses
Princípio Ativo	TOPIRAMATO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e alumínio • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina)				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED **Endereço:** PLOT Nº. 417, 419, 420, SARKHEJ BAVLA NATIONAL HIGHWAY Nº 8A, VILLAGE-MORAIYA, TAL-SANAND, AHMEDABAD 382 210 - GUJARAT - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:**				

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1565100310021	Comprimido Revestido	16/05/2011	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e alumínio • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED **Endereço:** PLOT Nº. 417, 419, 420, SARKHEJ BAVLA NATIONAL HIGHWAY Nº 8A, VILLAGE-MORAIYA, TAL-SANAND, AHMEDABAD 382 210 - GUJARAT - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita

Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1565100310038	Comprimido Revestido	16/05/2011	24 meses

Princípio Ativo	TOPIRAMATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e alumínio • Secundária - Cartucho (cartucho de cartolina)
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED **Endereço:** PLOT Nº. 417, 419, 420, SARKHEJ BAVLA NATIONAL HIGHWAY Nº 8A, VILLAGE-MORAIYA, TAL-SANAND, AHMEDABAD 382 210 - GUJARAT - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	-
Destinação	Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Topiramato

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

25 mg, 50mg, 100 mg

topiramato

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

topiramato

Medicamento Genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg de topiramato em embalagens com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

topiramato..... 25 mg

excipientes (*) q.s.p ..... 1 comprimido revestido

(*) excipientes: celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício e opadry branco (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80).

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

topiramato..... 50 mg

excipientes (*) q.s.p ..... 1 comprimido revestido

(*) excipientes: celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício e opadry amarelo (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico amarelo e polissorbato 80).

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

topiramato..... 100 mg

excipientes (*) q.s.p ..... 1 comprimido revestido

(*) excipientes: celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício e opadry amarelo (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico amarelo e polissorbato 80).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

topiramato é indicado em monoterapia tanto em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada como em pacientes que recebiam terapia adjuvante e serão convertidos à monoterapia.

topiramato é indicado, para adultos e crianças, como adjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária e crises tônico-clônicas generalizadas primárias.
topiramato é indicado, também, para adultos e crianças como tratamento adjuvante das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut.
topiramato é indicado, em adultos, como tratamento profilático da enxaqueca.
O uso de topiramato para o tratamento agudo da enxaqueca não foi estudado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em epilepsia

Os resultados de experimentações clínicas controladas estabeleceram a eficácia de topiramato comprimidos como monoterapia para adultos e crianças (de 6 anos de idade ou mais velhos) com epilepsia, terapia adjuvante em adultos e pacientes pediátricos de 2 a 16 anos com crises epilépticas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, e nos pacientes com 2 anos de idade e mais velhos com crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut.

Monoterapia

A efetividade do topiramato como monoterapia em adultos e em crianças de 6 anos de idade e mais velhos com epilepsia recentemente diagnosticada foi estabelecida em 4 estudos randomizados, duplo-cego e de grupos paralelos. O estudo EPMN-106 foi conduzido em 487 pacientes (6 a 83 anos de idade) que tiveram um diagnóstico novo de epilepsia (de início parcial ou generalizado) ou um diagnóstico de epilepsia recorrente enquanto não estavam fazendo uso de drogas antiepilépticas (AEDs). Os pacientes foram randomizados para receber o topiramato 50 mg/dia ou o topiramato 400 mg/dia. Os pacientes permaneceram na fase duplo-cego até apresentarem a primeira crise parcial ou crise tônico-clônica generalizada, até o término da fase de duplo-cego 6 meses após a randomização do último paciente, ou até a retirada por razões específicas do protocolo. A avaliação primária de eficácia foi baseada na comparação entre os grupos de dose do topiramato com respeito ao tempo para a primeira crise parcial ou crise generalizada tônico-clônica durante a fase duplo-cega. A comparação das curvas da sobrevida de Kaplan-Meier do tempo para a primeira crise favoreceu o topiramato 400 mg/dia sobre o topiramato 50 mg/dia (p=0,0002, teste log-rank). A separação entre os grupos em favor do grupo de maior dose ocorreu precocemente na fase de titulação e foi estatisticamente significativa tão precocemente quanto duas semanas pós-randomização (p = 0,046), quando, seguindo a programação semanal de titulação, os pacientes no grupo de maior dose alcançaram uma dose máxima do topiramato de 100 mg/dia. O grupo de maior dose também foi superior ao grupo com menor dose com respeito à proporção dos pacientes que permaneceram sem crise convulsiva, baseado nas estimativas de Kaplan-Meier, para um mínimo de 6 meses da terapia (82,9% contra 71,4%; p = 0,005), e para um mínimo de 1 ano da terapia (75,7% contra 58,8%; p = 0,001). A relação das taxas de risco para o tempo até a primeira crise convulsiva foi de 0,516 (intervalo de confiança de 95%, 0,364 a 0,733). Os efeitos do tratamento com respeito ao tempo até a

primeira crise convulsiva foram consistentes ao longo dos vários subgrupos definidos pela idade, sexo, região geográfica, peso corpóreo basal, tipo de crise convulsiva basal, tempo desde o diagnóstico e uso de drogas antiepilépticas na linha de base.

No estudo YI, estudo de centro único, pacientes com idades de 15-63 anos com crise convulsiva refratária parcial (n=48) foram convertidos de seu tratamento prévio para monoterapia com topiramato 100 mg/dia ou 1000 mg/dia. O grupo de dose alta foi estatisticamente superior ao grupo de dose baixa para as variáveis de eficácia. 54% dos pacientes de alta dose conseguiram monoterapia comparado a 17% do grupo de baixa dose com a diferença entre as doses sendo estatisticamente significativa (p = 0,005). O tempo médio de retirada foi significativamente maior no grupo de alta dose (p = 0,002). As avaliações globais do investigador e do paciente da resposta clínica favoreceram estatisticamente o grupo de alta dose (≤ 0,002).

No estudo EPMN-104, pacientes adultos e pediátricos (de idades 6-85 anos) com epilepsia recentemente diagnosticada (n=252) foram randomizados em grupos de baixas-doses (25 ou 50 mg/dia) ou altas doses (200 ou 500 mg/dia) baseado em seu peso corpóreo. No geral, 54% dos pacientes do grupo de alta dose e 39% dos pacientes de baixa dose relataram estar sem crise convulsiva durante a fase duplo-cego (p = 0,022). O grupo de alta dose também foi superior ao grupo de baixa dose com respeito à distribuição de frequência das crises convulsivas (p=0,008) e à diferença no tempo até a primeira crise convulsiva através de três concentrações plasmáticas estratificadas do topiramato (p=0,015).

No estudo EPMN-105, os pacientes com idade de 6-84 anos com epilepsia recentemente diagnosticada (n = 613) foram randomizados para receber 100 ou 200 mg/dia de topiramato ou do tratamento antiepiléptico padrão (carbamazepina ou valproato). Topiramato foi tão eficaz quanto a carbamazepina ou o valproato na redução das crises convulsivas nestes pacientes; os intervalos de confiança de 95% para a diferença entre os dois grupos do tratamento foram estreitos e incluíram zero, indicando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os dois grupos de tratamento foram também comparáveis em relação a toda utilidade clínica e desfechos de eficácia incluindo tempo de retirada, proporção de pacientes livres de crises convulsivas e tempo até a primeira crise convulsiva.

Pacientes (n = 207; 32 com idade ≤ 16 anos) que completaram a fase duplo-cega do estudo YI e EPMN-104 foram inseridos na extensão de longo prazo do estudo com a maioria dos pacientes recebendo topiramato por 2 a 5 anos. Nestes estudos, a eficácia mantida foi demonstrada com administração de longo prazo de topiramato como monoterapia. Não houve mudança significativa na dose durante o período de extensão e nenhuma indicação que a efetividade da monoterapia de topiramato diminuiu com exposição continuada.

Terapia com adição de topiramato

Estudo controlado em pacientes com Crises Convulsivas de Início Parcial

- Adultos com Crises Convulsivas de Início Parcial

A eficácia do topiramato como um tratamento adicional para adultos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em seis estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, dois comparando

diversas doses do topiramato e do placebo e quatro comparando uma única dose com placebo em pacientes com um histórico de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária dessas crises.
Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) em adição aos comprimidos de topiramato ou placebo. Em cada estudo, os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de suas concomitantes AEDs durante a fase basal que durou entre 4 e 12 semanas. Os pacientes que experimentaram um número mínimo pré-especificado de crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal (12 crises convulsivas para a fase 12 semanas, 8 para a fase basal 8 semanas, ou 3 para a fase basal de 4 semanas) foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou a uma dose específica de topiramato comprimidos além do seu outro antiepiléptico.
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega do tratamento. Em cinco dos seis estudos, os pacientes receberam a droga ativa começando com 100 mg por dia; a dose foi então aumentada por incrementos de 100 ou 200 mg/dia semanalmente ou em semanas alternadas até que a dose determinada fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. No sexto estudo (119), doses iniciais de 25 ou 50 mg/dia do topiramato foram seguidas por aumentos semanais respectivos de 25 ou 50 mg/dia até que a dose alvo de 200 mg/dia fosse atingida.
Após a titulação, os pacientes entraram no período de 4, 8, ou 12 semanas de estabilização. Os números de pacientes randomizados para cada dose, e as doses medianas e médias reais de estabilização são apresentadas na Tabela 1.

- Pacientes Pediátricos com idade de 2-16 anos com Crises Convulsivas de Início Parcial
A efetividade do topiramato como um tratamento adjuvante para pacientes pediátricos de 2-16 anos com crises convulsivas de início parcial foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando topiramato e o placebo nos pacientes com uma história de crises convulsivas de início parcial com ou sem generalização secundária dessas crises.
Foi permitido aos pacientes deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além dos comprimidos de topiramato ou placebo. Neste estudo, os pacientes foram estabilizados em dosagens ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante a fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram ao menos seis crises convulsivas de início parcial, com ou sem generalização secundária, durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato comprimidos em adição a suas outras AEDs.
Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 25 ou 50 mg por dia; a dose foi então aumentada em 25 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 125, 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização.

- Estudo controlado em pacientes com Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária
A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária nos pacientes de 2 anos de idade ou mais velhos foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dosagem do topiramato e do placebo.

Foi permitido aos pacientes deste estudo um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além do topiramato ou placebo. Os pacientes foram estabilizados em doses ótimas de seus antiepilépticos concomitantes durante uma fase basal de 8 semanas. Os pacientes que experimentaram pelo menos três crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias durante a fase basal foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato além do seu outro AEDs.

Após a randomização, os pacientes começaram a fase duplo-cega do tratamento. Os pacientes receberam a droga ativa começando com 50 mg por dia por quatro semanas; a dose foi então aumentada em 50 a 150 mg/dia em semanas alternadas até que a dose de 175, 225 ou 400 mg/dia baseada no peso do paciente e aproximada a uma dose de 6 mg/kg por dia fosse atingida, a menos que a intolerância impedisse os aumentos. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 12-semanas de estabilização.

- Estudos controlados em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut

A eficácia do topiramato como um tratamento adjuvante para crises associadas com a Síndrome de Lennox-Gastaut foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando uma única dose do topiramato com o placebo em pacientes de dois anos de idade ou mais velhos.

Foi permitido aos pacientes destes estudos um máximo de duas drogas antiepilépticas (AEDs) além de topiramato ou placebo. Pacientes que haviam apresentado pelo menos 60 crises por mês antes de iniciarem o estudo foram estabilizados em doses ótimas de suas AEDs concomitantes durante a fase basal de quatro semanas. Acabando a fase basal, os pacientes foram atribuídos de forma randomizada ao placebo ou topiramato além de suas outras AEDs. A droga ativa foi titulada começando a 1 mg/kg/dia por semana; a dose foi então aumentada para 3 mg/kg/dia por uma semana e depois para 6 mg/kg/dia. Após a titulação, os pacientes entraram no período de 8 semanas de estabilização. As medidas preliminares de efetividade foram a redução da porcentagem de “drop attack” (queda brusca sem perda de consciência) e uma avaliação global parental da severidade da crise convulsiva.

Em todos os estudos com adição de topiramato (“add-on”) foi medida a redução na taxa de crise convulsiva da condição basal durante a fase duplo-cego. As reduções percentuais medianas nas taxas de crise convulsiva e as taxas de respondedores (fração dos pacientes com ao menos uma redução de 50%) por grupo de tratamento para cada estudo são mostradas abaixo na Tabela 1. Como descrito acima, uma melhora global na severidade da crise convulsiva foi avaliada também nos estudos em Lennox-Gastaut.

Tabela 1: Resultados de Eficácia em estudo duplo-cego, placebo-controlado, “add-on” de crises epilépticas

		Placebo	**Dosagem alvo de topiramato (mg/dia)**					
Protocolo	Resultado de Eficácia		200	400	600	800	1000	≈ 6mg/kg/dia*
Crise convulsiva de Início Parcial								
Estudo em Adultos								
YD	N	45	45	45	46	-	-	-
	% Redução Mediana	11,6	27,2[a]	47,5[b]	44,7[c]	-	-	-

	% Respondedores	18	24	44[d]	46[d]	-	-	-
YE	N	47	-	-	48	48	47	-
	% Redução Mediana	1,7	-	-	40,8[c]	41,0[c]	36,0[c]	-
	% Respondedores	9	-	-	40[c]	41[c]	36[d]	-
Y1	N	24	-	23	-	-	-	-
	% Redução Mediana	1,1	-	40,7[e]	-	-	-	-
	% Respondedores	8	-	35[d]	-	-	-	-
Y2	N	30	-	-	30	-	-	-
	% Redução Mediana	-12,2	-	-	46,4[f]	-	-	-
	% Respondedores	10	-	-	47[c]	-	-	-
Y3	N	28	-	-	-	28	-	-
	% Redução Mediana	-20,6	-	-	-	24,3[c]	-	-
	% Respondedores	0	-	-	-	43[c]	-	-
119	N	91	168					
	% Redução Mediana	20,0	44,2[c]					
	% Respondedores	24	45[c]					
Estudos em pacientes pediátricos								
YP	N	45	-	-	-	-	-	41
	% Redução Mediana	10,5	-	-	-	-	-	33,1[d]
	% Respondedores	20	-	-	-	-	-	39
Crise Convulsiva Tônico-Clônica Generalizada Primária[h]								
YTC	N	40	-	-	-	-	-	39
	% Redução Mediana	9,0	-	-	-	-	-	56,7[d]
	% Respondedores	20	-	-	-	-	-	56[c]
Síndrome de Lennox-Gestaut[i]			-	-	-	-	-	
YL	N	49	-	-	-	-	-	46
	% Redução Mediana	-5,1	-	-	-	-	-	14,8[d]
	% Respondedores	14	-	-	-	-	-	28[g]
	Melhora na severidade das crises[i]	28	-	-	-	-	-	52[d]

Comparação com o placebo: [a]p = 0,080; [b]p ≤ 0,010; [c]p ≤ 0,001; [d]p ≤ 0,050; [e]p = 0,065; [f]p ≤0,005; [g]p = 0,071;

[h]o% Redução Mediana e % respondedores são relatadas por crise convulsiva tônico-clônica generalizada primária;

[i] % Redução Mediana e % respondedores são relatadas para “drop attack”, por exemplo, crise tônica ou atônica;

[j] Porcentagem de pacientes que apresentaram melhora mínima, muita ou muito melhor a partir da linha de base;
* Para os protocolos YP e o YTC, dosagens alvo especificadas no protocolo (< 9,3 mg/kg/dia) foram baseados no peso dos pacientes para aproximar a de 6 mg/kg por dia, esta dosagem corresponde à dosagem em mg/dia de 125, 175, 225, e 400 mg/dia.

As análises do subconjunto da eficácia antiepiléptica do topiramato nestes estudos não mostraram diferença em função do gênero, etnia, idade, taxa basal de crise convulsiva, ou do antiepiléptico concomitante.

Estudos clínicos em enxaqueca

O programa de desenvolvimento clínico para avaliar a eficácia de topiramato na profilaxia da enxaqueca incluiu dois estudos pivotais, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos conduzidos na América do Norte (MIGR-001 e MIGR-002). O desfecho primário de eficácia foi a redução de frequência de cefaleias na enxaqueca, medida pela mudança em 4 semanas da porcentagem de enxaqueca da fase basal para a fase de tratamento duplo-cego em cada grupo de tratamento com topiramato comparado ao placebo na população com intenção de tratamento (ITT).

Os resultados conjuntos dos dois estudos pivotais para avaliar doses de topiramato 50 (N=233), 100 (N=244) e 200 mg/dia (N=228), mostraram uma redução percentual mediana no período de enxaqueca médio mensalmente medido de 35%, 51% e 49%, respectivamente, comparado a 21% para o grupo placebo (N=229). As doses de 100 e 200 mg/dia de topiramato foram estatisticamente melhores do que o placebo. De maneira especial, 27% dos pacientes que receberam topiramato 100 mg/dia atingiram uma redução de pelo menos 75% na frequência de enxaquecas, enquanto que 52% atingiram pelo menos 50% de redução.

Um estudo adicional de suporte, MIGR-003, demonstrou que topiramato 100 mg/dia foi comparável em termos de eficácia ao propranolol 160 mg/dia. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no desfecho primário de eficácia.

Referências

1. EPMN-104: Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. Neurology 2003; 60:196-202.
2. EPMN-105: Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand 2003; 107:165-175.
3. EPMN-106: Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand 2005; 112:214-222.
4. YI: Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. Epilepsia 1997; 38:294-300.
5. YP: Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Neurology 1999; 52:1338-1344.
6. YTC: Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology 1999; 52:1330-1337.

7. YL: Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 1999; 52:1882-1887.
8. YD: Faught E, Wilder BJ, Ramsey RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1684-1690.
9. YE: Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Neurology 1996; 46:1678-1683.
10. EPAJ-119: Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatmentresistant partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2002; 106(4):183-189.
11. Y1: Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory epilepsy. Epilepsy Res 1996; 25:217-224.
12. Y2: Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia 1996; 37:763-768.
13. Y3: Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as addon therapy in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 1996; 37:539-543.
14. MIGR-001: Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61(4); 490-495.
15. MIGR-002: Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(8):965-973.
16. MIGR-003: Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251(8):943-950.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacocinéticas

As formulações em comprimido e cápsula são bioequivalentes.

Em comparação ao perfil farmacocinético de outras drogas antiepilépticas, o topiramato apresenta uma meia-vida plasmática longa, farmacocinética linear, depuração predominantemente renal, ausência de ligação significante a proteínas e de metabólitos ativos clinicamente significantes.

O topiramato não é um indutor potente de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos, pode ser administrado com ou sem alimentos e não requer monitorização de rotina de níveis plasmáticos. Em estudos clínicos, não houve relação consistente entre concentrações plasmáticas e eficácia ou eventos adversos.

Absorção

O topiramato é rapidamente e bem absorvido. Após a administração oral de 100 mg de topiramato a voluntários sadios, o pico médio de concentração plasmática ($C_{máx}$) foi de 1,5 µg/mL, obtido num período de 2 a 3 horas ($T_{máx}$). Com base na recuperação da radioatividade na urina, a extensão média de absorção de uma dose oral de 100 mg de

topiramato marcado com ^{14}C foi de, no mínimo, 81%. A biodisponibilidade do topiramato não é afetada de forma clinicamente significante pela ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação de topiramato à proteínas plasmáticas é, em geral, de 13 a 17%. Observa-se baixa capacidade de ligação do topiramato aos eritrócitos, saturável em concentrações plasmáticas acima de 4 µg/mL. O volume de distribuição variou de forma inversamente proporcional à dose. A média do volume de distribuição aparente foi de 0,80 a 0,55 L/kg, para uma única dose entre 100 a 1.200 mg. Um efeito do gênero sobre o volume de distribuição foi detectado, com valores em mulheres cerca de 50% dos obtidos em homens. Esta diferença foi atribuída à maior porcentagem de gordura corpórea em pacientes do sexo feminino, sem consequência clínica.

Biotransformação

Em voluntários sadios, o topiramato não sofre biotransformação extensa (aproximadamente 20%). É biotransformado em até 50% em uso adicional com indutores reconhecidos de enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos. Seis metabólitos, formados por hidroxilação, hidrólise e glicuronidação, foram identificados, caracterizados e isolados no plasma, urina e fezes de humanos. Cada metabólito representa menos de 3% da radioatividade total excretada após a administração do topiramato marcado com 14C. Dois metabólitos, que conservam a maior parte da estrutura química do topiramato, foram testados e apresentaram pouca ou nenhuma atividade anticonvulsivante.

Eliminação

Em humanos, a principal via de eliminação do topiramato inalterado e de seus metabólitos é a renal (no mínimo 81% da dose). Aproximadamente 66% de uma dose de topiramato marcado com ^{14}C foi excretada inalterada na urina, em quatro dias. Após a administração de doses de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, a depuração renal média foi de aproximadamente 18 mL/min e 17 mL/min, respectivamente. Há evidência de reabsorção tubular renal do topiramato. Este achado é comprovado por estudos conduzidos em ratos, onde o topiramato foi associado à probenecida, tendo sido observado um aumento significante da depuração renal do topiramato. De modo geral, a depuração plasmática do topiramato em humanos é de aproximadamente 20 a 30 mL/min, após a administração oral. O topiramato apresenta baixa variação interindividual nas concentrações plasmáticas e, portanto, apresenta farmacocinética previsível. A farmacocinética do topiramato é linear, com a depuração plasmática permanecendo constante e a área sob a curva de concentração plasmática aumentando de modo proporcional a doses orais, em uma faixa posológica de 100 a 400 mg, em voluntários sadios. Pacientes com função renal normal podem levar 4 a 8 dias para atingir as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio. Após a administração de doses orais múltiplas de 100 mg, duas vezes ao dia, a voluntários sadios, a $C_{máx}$ média foi de 6,76 mcg/mL. A meia-vida de eliminação plasmática média após a administração de doses múltiplas de 50 mg e 100 mg de topiramato, duas vezes ao dia, foi de aproximadamente 21 horas.

Uso com outras drogas antiepiléticas (AEDs)

O uso concomitante de topiramato, em doses múltiplas de 100 a 400 mg, duas vezes por dia, com fenitoína ou carbamazepina, demonstrou aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas do topiramato.

Populações especiais

Insuficiência Renal

As depurações plasmática e renal do topiramato diminuíram em pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min). Como resultado, concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio mais elevadas são esperadas para uma determinada dose de topiramato administrada, em pacientes com insuficiência renal, em comparação às obtidas em pacientes com função renal normal. Adicionalmente, pacientes com insuficiência renal irão necessitar de um tempo maior para atingir o estado de equilíbrio em cada dose. Em pacientes com insuficiência renal moderada e severa, é recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide "Posologia e modo de usar").

O topiramato pode ser removido do plasma, com eficácia, por hemodiálise. Um período prolongado de hemodiálise pode provocar queda da concentração de topiramato a níveis abaixo dos necessários para manter o efeito contra as crises. Para evitar quedas rápidas na concentração plasmática de topiramato durante a hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato pode ser requerida. O ajuste real deve levar em consideração: 1) a duração do período de diálise, 2) a taxa de depuração do sistema de diálise a ser utilizado, e 3) a depuração renal efetiva de topiramato no paciente em diálise.

Idosos

A depuração plasmática do topiramato permanece inalterada em indivíduos idosos, na ausência de doença renal subjacente.

Insuficiência Hepática

A depuração plasmática do topiramato diminuiu numa média de 26% em pacientes com insuficiência hepática moderada a severa. Portanto, o topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática.

Crianças de até 12 anos de idade

A farmacocinética do topiramato é linear tanto em crianças, como em adultos em terapia "add on", com taxa de depuração independente da dose e concentrações plasmáticas de equilíbrio com aumentos proporcionais à dose. No entanto, crianças têm depuração mais elevada e meia-vida de eliminação mais curta. Consequentemente, concentrações plasmáticas de topiramato para a mesma dose em mg/kg podem ser menores em crianças comparadas às obtidas em adultos. Assim como em adultos, drogas antiepilépticas indutoras de enzimas hepáticas diminuem as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio.

Propriedades Farmacodinâmicas

O topiramato é classificado como monossacarídeo sulfamato-substituído. O mecanismo preciso pelo qual o topiramato exerce seus efeitos anti-convulsivante e na profilaxia da enxaqueca é desconhecido. Estudos eletrofisiológicos e bioquímicos em cultura de neurônios identificaram três propriedades que podem contribuir para a eficácia antiepiléptica do topiramato. Potenciais de ação provocados repetidamente pela despolarização contínua de neurônios foram bloqueados temporariamente pelo topiramato, sugerindo um bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem. O topiramato aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa receptores $GABA_A$ e aumenta a capacidade do GABA de induzir o influxo de íons cloreto, sugerindo que o topiramato potencializa a atividade desse neurotransmissor inibitório. Este efeito não foi bloqueado pelo flumazenil, um antagonista benzodiazepínico e o topiramato não aumentou a duração da abertura do canal, o que o diferencia de barbitúricos que modulam receptores $GABA_A$. Como o perfil antiepiléptico do topiramato difere acentuadamente do das benzodiazepinas, ele pode modular um subtipo do receptor $GABA_A$ insensível à benzodiazepina. O topiramato antagoniza a capacidade do cainato em ativar o subtipo AMPA/cainato (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propiônico) do receptor aminoácido excitatório (glutamato), mas não exerce nenhum efeito aparente na atividade do N-metil-D-aspartato (NMDA) no subtipo de receptor NMDA. Estes efeitos do topiramato são dependentes da concentração, em uma faixa de 1 mcM a 200 mcM, com atividade mínima observada entre 1mcM e 10 mcM.
Além disso, o topiramato inibe algumas isoenzimas da anidrase carbônica. Este efeito farmacológico é muito mais fraco do que o da acetazolamida, um conhecido inibidor da anidrase carbônica, e não é considerado um componente importante da atividade antiepiléptica do topiramato.
Em estudos experimentais, o topiramato apresenta atividade anticonvulsivante em ratos e camundongos, em crises induzidas por eletrochoque máximo, e é eficaz em modelos de epilepsia em roedores (MES), que incluem crises tônicas e crises semelhantes a crises de ausência, em ratos com epilepsia espontânea (SER), e crises tônico-clônicas induzidas em ratos por abrasamento da amígdala ou isquemia global. O topiramato é apenas discretamente eficaz no bloqueio de crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, um antagonista de receptor $GABA_A$.
Estudos realizados em camundongos submetidos à administração concomitante de topiramato e carbamazepina ou fenobarbital demonstraram atividade anticonvulsivante sinérgica, enquanto que a associação com fenitoína mostrou atividade anticonvulsivante aditiva. Em estudos clínicos bem controlados de uso adicional, não foi verificada nenhuma correlação entre concentrações plasmáticas de vale do topiramato e sua eficácia clínica. Não há evidência de tolerância em humanos.
Para a monoterapia em pacientes recém diagnosticados com epilepsia ou para conversão à monoterapia em pacientes com epilepsia, a ação terapêutica foi observada dentro de duas semanas de tratamento.
Na terapia adjuvante em adultos e crianças com convulsões parciais ou generalizadas tônico-clônicas, a ação terapêutica foi observada nas primeiras quatro semanas de tratamento.
Para a profilaxia de enxaqueca em adultos, a ação terapêutica foi observada dentro do primeiro mês após início do tratamento.

Dados pré-clínicos de segurança

A exposição aguda e em longo prazo ao topiramato foi bem tolerada em camundongos, ratos, cães e coelhos. Hiperplasia das células epiteliais gástricas foi observada apenas em roedores e foi reversível em ratos após 9 semanas sem tratamento.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Os tumores de músculo liso originados na bexiga urinária foram observados apenas em camundongos (doses orais até 300 mg/kg por 21 meses) e parecem ser exclusivos para a espécie. Uma vez que não existe contraprova em humanos, eles não foram considerados clinicamente relevantes. Tais achados não ocorreram no estudo de carcinogenicidade em ratos (doses orais até 120 mg/kg/dia por 24 meses). Outros efeitos toxicológicos e patológicos do topiramato observados nestes estudos podem estar relacionados com a indução fraca de enzimas de metabolização de drogas ou inibição fraca da anidrase carbônica. Em uma bateria de testes de mutagenicidade “in vitro” e “in vivo”, o topiramato não demonstrou potencial genotóxico.

Fertilidade

Apesar da toxicidade materna e paterna com apenas 8 mg/kg/dia, nenhum efeito foi observado sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas com até 100 mg/kg/dia.

Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento

Em estudos pré-clínicos, o topiramato apresentou efeitos teratogênicos nas espécies estudadas (camundongos, ratos e coelhos). Em camundongos, os pesos e a ossificação dos fetos foram reduzidos com 500 mg/kg/dia em associação com toxicidade materna. Os números gerais de malformação fetal em camundongo estavam aumentados para todos os grupos tratados com o fármaco (20, 100 e 500 mg/kg/dia), mas nenhuma diferença significante ou relação dose-resposta foram observadas para as malformações globais ou específicas, sugerindo que outros fatores, tais como toxicidade materna, podem estar envolvidos.

Em ratos, toxicidade materna e embrio-fetal (pesos reduzidos e/ou ossificação do esqueleto) relacionada à dose foram observadas para 20 mg/kg/dia com efeitos teratogênicos (defeitos de membros e dedos) em 400 mg/kg/dia e acima.

Em coelhos, toxicidade materna relacionada à dose foi observada com 10 mg/kg/dia, com toxicidade embrio-fetal (letalidade aumentada) com 35 mg/kg/dia e efeitos teratogênicos (malformações de costela e vertebral) com 120 mg/kg/dia.

Os efeitos teratogênicos observados em ratos e coelhos foram semelhantes àqueles observados com inibidores da anidrase carbônica, os quais não foram associados à malformação em humanos. Os efeitos sobre o crescimento também foram indicados pelos pesos menores ao nascimento e durante a lactação para filhotes de ratas tratadas com 20 ou 100 mg/kg/dia durante a gestação e a lactação. Em ratos, o topiramato cruza a barreira placentária.

Em ratos jovens, a administração oral diária de topiramato em doses até 300 mg/kg/dia durante o período de desenvolvimento correspondendo à infância e adolescência resultou em toxicidade semelhante àquela em animais adultos (consumo reduzido de ração com ganho de peso reduzido, hipertrofia hepatocelular centrolobular e hiperplasia urotelial leve na bexiga urinária). Não houve efeitos relevantes sobre o crescimento (tíbia) ou densidade mineral

(fêmur) de ossos longos, desenvolvimento pré-desmame e reprodutivo, desenvolvimento neurológico (incluindo avaliações da memória e do aprendizado), acasalamento e fertilidade ou parâmetros de histerotomia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula do produto. Não deve ser administrado durante a gravidez (categoria D).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Interrupção do tratamento com topiramato

Nos pacientes com ou sem histórico de crises epilépticas ou epilepsia, as drogas antiepilépticas incluindo o topiramato devem ser gradativamente descontinuadas, para minimizar a possibilidade de crises epilépticas ou aumento da frequência de crises epilépticas.

Em estudos clínicos, as doses diárias foram diminuídas em intervalos semanais de 50 a100 mg em adultos com epilepsia e 25 a 50 mg em adultos recebendo topiramato em doses de até 100 mg/dia para a profilaxia da enxaqueca. Em estudos clínicos em crianças, topiramato foi retirado gradualmente por um período de 2 a 8 semanas. Nas situações onde a retirada rápida de topiramato é por solicitação médica, é recomendada monitoração apropriada.

Insuficiência renal

A principal via de eliminação do topiramato inalterado e seus metabólitos é através dos rins. A eliminação pelos rins é dependente da função renal e independe da idade. Pacientes com insuficiência renal moderada ou severa podem levar de 10 a 15 dias para atingir as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, em comparação com o período de 4 a 8 dias, observado em pacientes com função renal normal.

Em todos os pacientes, a titulação da dose deverá ser orientada pelo resultado clínico (isto é, controle das crises, evitando efeitos colaterais), considerando-se que pacientes sabidamente portadores de insuficiência renal poderão precisar de um tempo mais longo para alcançar o estado de equilíbrio, a cada dose (vide “Posologia e modo de usar - Populações especiais, Insuficiência renal e Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal”).

Hidratação

Oligo-hidrose (diminuição da transpiração) e anidrose foram reportadas em associação com o uso de topiramato. Diminuição da transpiração e hipertermia (aumento da temperatura corpórea) pode ocorrer especialmente em crianças jovens expostas a altas temperaturas ambientais (vide “Reações adversas”).

Hidratação adequada durante o uso de topiramato é muito importante. A hidratação pode reduzir o risco de nefrolitíase (vide "Advertências e precauções – Nefrolitíase"). Hidratação apropriada antes e durante atividades como exercícios físicos ou exposição a temperaturas elevadas pode reduzir o risco de eventos adversos relacionados ao calor (vide "Reações adversas").

Transtornos do humor / Depressão

Um aumento na incidência de transtornos do humor e depressão tem sido observado durante o tratamento com topiramato.

Ideação suicida / suicídio

Fármacos antiepilépticos, inclusive topiramato, aumentam o risco de pensamentos ou comportamento suicidas em pacientes que utilizam estes fármacos para qualquer indicação. Uma meta-análise de estudos randomizados, controlados por placebo, com medicamentos antiepilépticos mostrou um aumento do risco de ideação e comportamento suicida (0,43% em medicamentos antiepilépticos versus 0,24% com placebo). O mecanismo para este risco não é conhecido.

Em estudos clínicos duplo-cegos, eventos relacionados ao suicídio (ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio) ocorreram com frequência de 0,5% nos pacientes tratados com topiramato (46 dos 8652 pacientes tratados) comparado com 0,2% dos pacientes tratados com placebo (8 entre 4025 pacientes tratados). Um caso de suicídio foi relatado em paciente tratado com topiramato em estudo duplo-cego para transtorno bipolar.

Os pacientes devem ser monitorados para os sinais de ideação e comportamento suicida e tratamento apropriado deve ser considerado. Os pacientes (e quando apropriado os cuidadores do paciente) devem ser avisados a procurar imediatamente cuidado médico quando aparecerem sintomas de ideação ou comportamento suicida.

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves [síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)] foram relatadas em pacientes utilizando topiramato. A maioria dos casos ocorreram em pacientes utilizando concomitantemente outros medicamentos conhecidamente associados à SSJ e NET. Houve, também, vários casos em pacientes recebendo monoterapia. Recomenda-se que os pacientes sejam informados sobre os sinais de reações cutâneas graves. Caso haja suspeita de SSJ ou NET, o tratamento com topiramato deve ser descontinuado.

Nefrolitíase

Alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição à nefrolitíase, podem ter risco aumentado de formação de cálculo renal e sinais e sintomas associados, tais como cólica renal, dor renal e dor em flanco.

Fatores de risco de nefrolitíase incluem antecedentes de cálculo renal, histórico familiar de nefrolitíase e hipercalciúria (vide "Advertências e Precauções – Acidose metabólica e sequelas"). Nenhum desses fatores de risco pode antecipar com certeza a formação de cálculo durante tratamento com topiramato. Além disso, pacientes

utilizando outros medicamentos associados à possibilidade de ocorrência de nefrolitíase podem ter um risco aumentado (vide “Interações medicamentosas - Outras Formas de Interação, Agentes que predispõem à nefrolitíase”).

Insuficiência hepática

topiramato deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que a depuração do topiramato pode estar reduzida neste grupo de pacientes (vide “Posologia e modo de usar - Populações especiais, Insuficiência hepática e Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência hepática”).

Síndrome da miopia aguda associada com glaucoma agudo de ângulo fechado secundário

Uma síndrome consistindo de miopia aguda associada com glaucoma de ângulo fechado secundário tem sido relatada em pacientes em uso de topiramato. Os sintomas incluem início agudo de redução da acuidade visual e/ou dor ocular. Achados oftalmológicos podem incluir alguns ou todos os seguintes: miopia, midríase, redução da câmara anterior, hiperemia ocular (vermelhidão), descolamento da coroide, descolamento do epitélio pigmentado da retina, estrias maculares e aumento da pressão intraocular. Esta síndrome pode estar associada com efusão supraciliar resultando no deslocamento anterior do cristalino e da íris, com glaucoma de ângulo fechado secundário. Os sintomas ocorrem, caracteristicamente, no primeiro mês após do início do tratamento com topiramato. Ao contrário do glaucoma de ângulo fechado primário, que é raro em pessoas com menos de 40 anos, o glaucoma de ângulo fechado secundário associado com topiramato tem sido relatado tanto em pacientes pediátricos como adultos. O tratamento inclui a interrupção do topiramato, o mais rápido possível de acordo com a avaliação do médico, e medidas apropriadas para reduzir a pressão intraocular. Estas medidas geralmente resultam na redução da pressão intraocular.
Elevada pressão intraocular de qualquer etiologia, se não for tratada, pode acarretar em graves sequelas, incluindo perda permanente da visão.

Alterações no campo visual

Alterações no campo visual têm sido relatadas em pacientes que receberam topiramato, independente da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, a maioria destas alterações foram reversíveis após a interrupção do tratamento com topiramato. Se ocorrerem problemas visuais durante qualquer momento do tratamento com topiramato, deve-se considerar a possibilidade de interromper o tratamento.

Acidose metabólica e sequelas

Hipercloremia, hiato não aniônico, acidose metabólica (isto é, redução do bicarbonato sérico abaixo do intervalo de referência normal na ausência de alcalose respiratória) estão associados ao tratamento com topiramato. Esta redução no bicarbonato sérico está relacionada ao efeito inibitório do topiramato na anidrase carbônica renal. A redução no bicarbonato ocorre geralmente no início do tratamento, mas pode ocorrer ao longo da duração do tratamento. Estas reduções são usualmente leves a moderadas (redução média de 4 mmol/L em doses de 100 mg/dia ou acima em adultos e aproximadamente 6 mg/kg/dia em pacientes pediátricos). Os pacientes raramente apresentaram redução a

valores menores que 10 mmol/L. As condições ou terapias que predispõem a acidose (como doença renal, distúrbios respiratórios severos, “status epilepticus”, diarreia, cirurgia, dieta cetogênica, ou alguns fármacos) podem ser aditivas aos efeitos do topiramato na redução do bicarbonato.
A acidose metabólica crônica não tratada pode aumentar o risco de nefrolitíase ou nefrocalcinose (vide “Advertências e Precauções – Nefrolitíase”).
Acidose metabólica crônica em pacientes pediátricos pode reduzir as taxas de crescimento. O efeito do topiramato no crescimento e sequela relativa aos ossos não foi avaliado sistematicamente em pacientes adultos. O efeito do topiramato no crescimento e sequela relativa aos ossos não foi avaliado sistematicamente em pacientes adultos. Um estudo aberto, de 1 ano, em pacientes pediátricos com idade de 6 a 15 anos, incluindo 63 pacientes com epilepsia de início recente ou novo foi conduzido para avaliar os efeitos do topiramato (28 indivíduos) versus levetiracetam no crescimento, desenvolvimento e mineralização óssea. Crescimento contínuo foi observado em ambos os grupos de tratamento, mas o grupo do topiramato mostrou reduções estatisticamente significantes na alteração anual média, em relação à linha de base, no peso corporal e na densidade mineral óssea comparado com o grupo do levetiracetam. Tendência similar também foi observada para altura e velocidade de crescimento, mas não foram estatisticamente significantes. As alterações relacionadas ao crescimento não foram clinicamente significativas nem limitantes do tratamento. Outros fatores de confusão não podem ser excluídos.

Dependendo das condições de base, recomenda-se avaliação adequada, incluindo níveis de bicarbonato sérico, durante o tratamento com topiramato. Se a acidose metabólica ocorrer e persistir, deve-se considerar redução da dose ou interrupção do topiramato (usando redução gradual da dose).

Hiperamonemia e encefalopatia
Hiperamonemia com ou sem encefalopatia foi relatada no tratamento com topiramato (vide “Reações adversas”). O risco para hiperamonemia com topiramato parece estar relacionado à dose. A hiperamonemia foi relatada com mais frequência quando o topiramato foi utilizado concomitantemente ao ácido valproico (vide “Interações medicamentosas”).
Os sintomas clínicos de encefalopatia hiperamonêmica muitas vezes incluem alterações agudas no nível de consciência e/ou da função cognitiva com letargia. Na maioria dos casos, a encefalopatia hiperamonêmica desaparece com a descontinuação do tratamento. Em pacientes que desenvolvem letargia inexplicável, ou alterações no estado mental associadas à monoterapia com topiramato ou como terapia adicional, recomenda-se considerar a encefalopatia hiperamonêmica e a medição dos níveis de amônia.

Suplementação nutricional
A suplementação da dieta ou o aumento da ingestão de alimentos deve ser considerado se o paciente apresentar perda de peso durante o tratamento com topiramato.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

topiramato age sobre o sistema nervoso central, podendo produzir sonolência, tontura ou outros sintomas relacionados. Isto pode causar distúrbios visuais e/ou visão turva. Tais reações adversas podem ser potencialmente perigosas para pacientes dirigindo veículos ou operando máquinas, particularmente até que se conheça a reação individual do paciente ao fármaco.

Gravidez (Categoria D) e Lactação

- Mulheres com potencial para engravidar

topiramato pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Existe um risco aumentado de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associado ao uso de medicamentos antiepilépticos, incluindo o topiramato.

topiramato só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

- Uso durante a gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade relacionada à reprodução (vide "Dados pré-clínicos de segurança - Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento"). Em ratos, o topiramato atravessou a barreira placentária. Em humanos, o topiramato atravessa a placenta e concentrações similares foram relatadas no cordão umbilical e no sangue materno.

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com topiramato em gestantes.

topiramato pode causar dano fetal quando administrado em gestantes. Dados de registros de gravidez indicam que lactentes expostos ao topiramato "*in utero"* têm um risco aumentado de malformações congênitas (como por exemplo, defeitos craniofaciais, tais como lábio leporino, hipospádia e anormalidades envolvendo vários sistemas corporais). Isto foi relatado em monoterapia com topiramato e em regimes politerápicos no qual topiramato fazia parte.

Além disso, dados de outros estudos indicam que, em comparação com a monoterapia, há um risco aumentado de efeitos teratogênicos associados ao uso de drogas antiepilépticas (AEDs) em terapia associada. O risco foi observado com todas as doses e os efeitos foram relatados como dependentes da dose. Em mulheres tratadas com topiramato que tiveram um filho com malformação congênita, parece haver maior risco de malformações em gestações subsequentes quando expostas ao topiramato. Existe maior risco de trabalho de parto prematuro e parto prematuro associados ao uso de medicamentos antiepilépticos, incluindo o topiramato.

Comparado com o grupo referência que não toma medicamentos antiepilépticos, os dados registrados para a monoterapia com topiramato demonstraram uma maior prevalência de nascidos com baixo peso (< 2500 gramas).

Um registro sobre gravidez relatou um aumento da frequência de crianças que eram muito pequenas para a idade gestacional (PIG; definido como peso de nascimento abaixo do percentil 10 corrigido para a sua idade gestacional, estratificado por sexo) entre aquelas expostas ao topiramato em monoterapia *in utero*. PIG foi observado em todas as doses e é dose-dependente. A prevalência de PIG é maior em mulheres que receberam doses mais elevadas de topiramato durante a gravidez. Além disso, a prevalência de PIG em mulheres que continuaram a usar topiramato no final da gravidez é maior em comparação com mulheres que pararam de usar antes do terceiro trimestre. As

consequências em longo prazo nos achados de PIG não puderam ser determinadas. Uma relação causal para o baixo peso de nascimento e PIG não foi estabelecida.
Topiramato deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. Ao tratar e aconselhar mulheres em idade reprodutiva o médico deve pesar os benefícios da terapia contra os riscos potenciais e considerar opções terapêuticas alternativas. Se este medicamento está sendo usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser advertida sobre os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Uso durante a lactação
O topiramato é eliminado no leite de ratas. A excreção do topiramato no leite humano não foi avaliada em estudos controlados. A observação em um número limitado de pacientes sugere uma excreção extensa do topiramato no leite. Diarréia e sonolência têm sido relatadas em bebês amamentados cujas mães recebem tratamento com topiramato. Portanto, deve-se decidir entre evitar a amamentação ou descontinuar o tratamento com a droga, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do medicamento para a mãe.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Para o proposto nesta seção, uma dose sem efeito é definida como uma alteração ≤ 15%.

- Efeitos do topiramato sobre outras drogas antiepilépticas
A associação de **topiramato** a outras drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, primidona) não afeta suas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, exceto, ocasionalmente, em alguns pacientes, em que a adição de topiramato à fenitoína poderá resultar em aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína. Isto se deve possivelmente à inibição de uma isoforma específica de uma enzima polimórfica (CYP2C19). Consequentemente deverá ser realizada monitorização do nível plasmático de fenitoína em qualquer paciente em tratamento com fenitoína que apresente sinais ou sintomas clínicos de toxicidade.
Um estudo de interação farmacocinética em pacientes com epilepsia demonstrou que a associação do topiramato à lamotrigina não apresentou efeito na concentração plasmática de lamotrigina no estado de equilíbrio com doses de topiramato de 100 a 400 mg/dia. Além disso, a concentração plasmática de topiramato no estado de equilíbrio não sofreu alteração durante ou após a retirada do tratamento com lamotrigina (dose média de 327 mg/dia).

- Efeitos de outras drogas antiepilépticas sobre topiramato

A fenitoína e a carbamazepina diminuem as concentrações plasmáticas do topiramato. A adição ou descontinuação da fenitoína ou da carbamazepina ao tratamento com topiramato poderá requerer um ajuste de dose deste último.
A titulação da dose deverá ser realizada de acordo com o efeito clínico. Tanto a adição quanto a retirada do ácido valproico não produzem mudanças clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas de topiramato e, portanto, não exigem ajuste da dose do topiramato. Os resultados destas interações estão resumidos na tabela a seguir.

AED Coadministrada	Concentração da AED	Concentração de topiramato
fenitoína	↔**	↓(48%)
carbamazepina	↔	↓ (40%)
ácido valpróico	↔	↔
lamotrigina	↔	↔
fenobarbital	↔	NE
primidona	↔	NE

↔ = sem efeito sobre as concentrações plasmáticas (alteração ≤ 15%)
** = concentrações plasmáticas aumentadas em alguns pacientes
↓ = diminuição das concentrações plasmáticas
NE = não estudado
AED = droga antiepiléptica

- Outras interações medicamentosas

digoxina: Em um estudo de dose única, a administração concomitante de topiramato provocou uma redução de 12% na área sob a curva de concentração plasmática (ASC) da digoxina. A importância clínica desta observação não foi determinada. Quando o topiramato for associado ou descontinuado em pacientes submetidos a tratamento com a digoxina, recomenda-se atenção à monitoração rotineira e cuidadosa das concentrações séricas de digoxina.

anticoncepcionais orais: Em um estudo de interação farmacocinética em voluntárias sadias, com administração concomitante de contraceptivo oral combinado contendo 1 mg de noretindrona (NET) e 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado isoladamente nas doses de 50 a 200 mg/dia, não foi associado a alterações estatisticamente significantes na exposição média (ASC) em ambos os componentes do contraceptivo oral. Em outro estudo, a exposição ao etinilestradiol apresentou redução estatisticamente significante com doses de 200, 400 e 800 mg/dia (18%, 21% e 30% respectivamente) quando administrado como terapia adicional em pacientes em uso de ácido valproico. Em ambos os estudos, topiramato (50 mg/dia a 800 mg/dia) não afetou significantemente a exposição à noretindrona. Embora, nas doses entre 200-800 mg/dia tenha havido uma redução dose-dependente na exposição ao etinilestradiol, nas doses de 50-200 mg/dia, não houve alteração dose-dependente significativa na exposição ao etinilestradiol. A significância clínica das alterações observadas não é conhecida. A possibilidade de redução da eficácia do contraceptivo e aumento no sangramento de escape deve ser considerada em pacientes em uso de contraceptivos orais combinados e topiramato. Deve-se solicitar a pacientes em uso de contraceptivos orais contendo estrogênios que relatem qualquer alteração em seus padrões menstruais. A eficácia contraceptiva pode ser reduzida, mesmo na ausência de sangramento de escape.

lítio: Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (18% para ASC) na exposição sistêmica para o lítio durante a administração concomitante com topiramato 200 mg/dia. Nos pacientes com transtorno bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada durante o tratamento com topiramato em doses de 200 mg/dia; entretanto, foi observado aumento na exposição sistêmica (26% para ASC) depois de doses do topiramato de até 600 mg/dia.
Os níveis do lítio devem ser monitorados quando coadministrados com topiramato.

risperidona: os estudos de interação droga-droga conduzidos sob condições de dose única e múltipla em voluntários saudáveis e em pacientes com transtorno bipolar atingiram resultados similares. Quando administrado concomitantemente com topiramato em doses escalonadas de 100, 250 e 400 mg/dia houve uma redução na exposição sistêmica (16% e 33% para ASC no estado de equilíbrio nas doses de 250 e 400 mg/dia, respectivamente) de risperidona (administrada em doses variando de 1 a 6 mg/dia). Alterações mínimas na farmacocinética do total de partes ativas (risperidona mais 9-hidróxirisperidona) e nenhuma alteração para 9-hidróxirisperidona foram observadas. Não houve mudança clinicamente significativa na exposição sistêmica do total de partes ativas da risperidona ou do topiramato; portanto, não é provável que esta interação tenha significância clínica.

hidroclorotiazida (HCTZ): Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da hidroclorotiazida (25 mg a cada 24 horas) e do topiramato (96 mg a cada 12 horas) quando administrados isolados ou concomitantemente. Os resultados deste estudo indicaram que a $C_{máx}$ do topiramato aumentou 27% e a ASC aumentou 29% quando a hidroclorotiazida foi associada ao topiramato. A significância clínica desta alteração é desconhecida. A associação de hidroclorotiazida ao tratamento com topiramato pode precisar de um ajuste da dose do topiramato. A farmacocinética da hidroclorotiazida no estado de equilíbrio não foi influenciada significativamente pela administração concomitante do topiramato. Os resultados laboratoriais clínicos indicaram redução no potássio sérico após administração do topiramato ou da hidroclorotiazida, sendo maior quando a hidroclorotiazida e o topiramato foram administrados em combinação.

metformina: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética da metformina e do topiramato no estado de equilíbrio no plasma quando a metformina foi administrada isolada e quando a metformina e o topiramato foram administrados simultaneamente. Os resultados do estudo indicaram que a $C_{máx}$ média e a $ASC_{0-12\,h}$ média da metformina aumentaram em 18% e 25%, respectivamente, enquanto que a depuração média diminuiu 20% quando a metformina foi coadministrada com topiramato. O topiramato não afetou o $T_{máx}$ da metformina. A significância clínica do efeito do topiramato na farmacocinética da metformina não está clara. A depuração plasmática oral do topiramato parece ser reduzida quando administrado com metformina. A extensão da alteração na depuração é desconhecida. A significância clínica do efeito da metformina na farmacocinética do topiramato não está clara. Quando topiramato é administrado ou retirado em pacientes tratados com metformina, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira para um controle adequado do diabetes.

pioglitazona: Um estudo de interação medicamentosa conduzido em voluntários sadios avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio do topiramato e da pioglitazona quando administrados isolada ou concomitantemente. Uma redução de 15% na $ASC_{t,\ ss}$ de pioglitazona sem alteração na $C_{máx,\ ss}$ foi observada. Este achado não foi estatisticamente significante. Além disso, reduções de 13% na $C_{máx,\ ss}$ e de 16% na $_{ASCt,\ ss}$ do hidróxi-metabólito ativo foram observadas, assim como uma redução de 60% tanto na $C_{máx,\ ss}$ como na $ASC_{t,\ ss}$ do ceto-metabólito ativo foram observadas. A significância clínica destes achados é desconhecida. Quando topiramato é associado ao tratamento com pioglitazona ou pioglitazona é associada ao tratamento com topiramato, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira dos pacientes para um controle adequado do diabetes.

gliburida: Um estudo de interação droga-droga conduzido nos pacientes com diabetes tipo 2 avaliou a farmacocinética no estado de equilíbrio da gliburida (5 mg/dia) isolada e concomitantemente com topiramato (150 mg/dia). Houve uma redução de 25% na ASC_{24h} da gliburida durante a administração do topiramato. A exposição sistêmica dos metabólitos ativos, 4-trans-hidróxi-gliburida (M1) e 3-cis-hidróxi-gliburida (M2), também foram reduzidas em 13% e 15%, respectivamente. A farmacocinética no estado de equilíbrio do topiramato não foi afetada pela administração concomitante da gliburida. Quando o topiramato é adicionado à terapia da gliburida ou a gliburida é adicionada a terapia do topiramato, deve-se dar atenção especial à monitorização rotineira dos pacientes para um controle adequado do diabetes.

Interação com álcool e depressores do SNC: Não houve avaliação nos estudos clínicos, da administração concomitante de topiramato e álcool ou outras drogas depressoras do SNC. Recomenda-se que topiramato não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas ou com outros medicamentos depressores do SNC.

- Outras Formas de Interação:

Agentes que predispõem à nefrolitíase: Topiramato pode aumentar o risco de nefrolitíase em pacientes em uso concomitante de outros agentes que predispõem à nefrolitíase. Durante o tratamento com topiramato, tais agentes deverão ser evitados, uma vez que eles criam um ambiente fisiológico que aumenta o risco de formação de cálculo renal.

ácido valproico: A administração concomitante do topiramato e do ácido valproico foi associada com hiperamonemia com ou sem encefalopatia nos pacientes que toleraram uma ou outra droga isolada. Na maioria dos casos, os sintomas e os sinais cessaram com a descontinuação de uma ou outra droga (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”). Esta reação adversa não é devido a uma interação farmacocinética.

Hipotermia, definida como queda não intencional da temperatura corpórea para <35º C, foi relatada em associação com o uso concomitante de topiramato e ácido valproico (VPA), ambos em conjunto com hiperamonemia e na ausência de hiperamonemia. Esse evento adverso em pacientes usando concomitantemente topiramato e valproato pode ocorrer após o início do tratamento com topiramato ou após o aumento da dose diária de topiramato.

Medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K

Respostas diminuídas do Tempo de Protrombina / Razão Normalizada Internacional (TP / RNI) foram relatadas após administração concomitante de topiramato com medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K. Monitore cuidadosamente a RNI durante administração concomitante de terapia com topiramato e medicamentos anticoagulantes antagonistas de vitamina K.

Estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética: Estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a farmacocinética potencial da interação medicamentosa entre o topiramato e outros agentes. As alterações na $C_{máx}$ ou na ASC, como resultado das interações, estão descritas a seguir. A segunda coluna (concentração do fármaco concomitante) descreve o que acontece com a concentração do fármaco concomitante listado na primeira coluna quando topiramato é associado. A terceira coluna (concentração do topiramato) menciona como a coadministração do fármaco listado na primeira coluna modifica a concentração do topiramato.

Resumo dos resultados dos estudos adicionais de interação medicamentosa farmacocinética

Fármaco concomitante	Concentração do fármaco concomitante[a]	Concentração do topiramato[a]
amitriptilina	↔ 20% de aumento na $C_{máx}$ e na ASC do metabólito nortriptilina	NE
di-hidroergotamina (oral e subcutânea)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% de aumento na ASC do metabólito reduzido	NE
propranolol	↔ 17% de aumento na $C_{máx}$ para 4-hidróxipropranolol (50 mg de topiramato a cada 12 horas)	9% e 16% de aumento na $C_{máx}$, 9% e 17% de aumento na ASC (40 mg e 80 mg de propranolol a cada 12 horas, respectivamente)
sumatriptana (oral e subcutâneo)	↔	NE
pizotifeno	↔	↔
diltiazem	25% de diminuição na ASC do diltiazem e 18% de diminuição na DEA, e ↔ para DEM*	20% de aumento na ASC
venlafaxina	↔	↔
flunarizina	16% de aumento na ASC (50 mg de topiramato a cada 12 horas)[b]	↔

[a] Os valores % são as variações na média da $C_{máx}$ ou ASC do tratamento em relação à monoterapia.
↔ = sem efeito sobre a $C_{máx}$ e ASC (alteração ≤ 15%) do componente originário.

NE = não estudado.
*DEA = des acetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem.
[b] A ASC da flunarizina aumentou 14% em indivíduos com uso isolado de flunarizina. O aumento na exposição pode ser atribuído ao acúmulo durante o estado de equilíbrio.

Interação com alimentos

Topiramato pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar topiramato em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

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

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

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

Aspecto físico

- Comprimidos revestidos brancos, redondos, biconvexos, e lisos na superfície: contém 25 mg de topiramato.
- Comprimidos revestidos amarelo-claro, redondos, biconvexos, e lisos na superfície: contém 50 mg de topiramato.
- Comprimidos revestidos amarelo, redondos, biconvexos, e lisos na superfície: contém 100 mg de topiramato.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para o controle ideal, tanto em adultos como em crianças, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa, seguida de titulação até uma dose eficaz.

topiramato está disponível em comprimidos revestidos. Recomenda-se não partir os comprimidos.

Não é necessário monitorar as concentrações plasmáticas de topiramato para otimizar o tratamento com topiramato.

Raramente, o tratamento concomitante com fenitoína poderá exigir o ajuste de dose da fenitoína para que resultados clínicos ótimos sejam alcançados. A adição ou retirada da fenitoína e da carbamazepina do tratamento coadjuvante com topiramato poderá exigir o ajuste da dose do topiramato. Topiramato pode ser administrado com ou sem alimentos.

▪ Tratamento adjuvante em epilepsia

Adultos

A dose mínima eficaz é 200 mg ao dia. Em geral, a dose total diária varia de 200 mg a 400 mg, dividida em duas tomadas. Alguns pacientes eventualmente poderão necessitar de doses de até 1600 mg por dia, que é a dose máxima. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose baixa, seguida por uma titulação da dose até que se chegue à dose adequada.
O tratamento deve ser iniciado com 25 a 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de 1 ou 2 semanas, a dose deverá ser aumentada de 25 a 50 mg/dia e dividida em duas tomadas. A titulação da dose deverá ser orientada pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária.
Essas recomendações posológicas se aplicam a todos os pacientes adultos, incluindo idosos, desde que não haja doença renal subjacente (vide "Advertências e Precauções – insuficiência renal"). Porém, nos pacientes sob tratamento com hemodiálise, há necessidade de uma dose suplementar.

Crianças acima de 2 anos de idade
A dose total diária de topiramato recomendada para crianças é de 5 a 9 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. A titulação deve ser iniciada com 25 mg (ou menos, baseado na faixa de 1 a 3 mg/kg/dia) administrados à noite, durante a primeira semana. Posteriormente, a dose deve ser aumentada em 1 a 3 mg/kg/dia (dividida em duas tomadas), à intervalos de 1 ou 2 semanas, até alcançar uma resposta clínica ótima. A titulação de dose deve ser orientada pela resposta clínica.
Doses diárias de até 30 mg/kg/dia foram bem toleradas nos estudos realizados.

▪ Monoterapia em epilepsia
Quando drogas antiepilépticas (AEDs) concomitantes são retiradas a fim de manter o tratamento com topiramato em monoterapia, deve-se considerar os efeitos que isto pode ter sobre o controle das crises convulsivas. Exceto por razões de segurança que exijam uma retirada abrupta das outras drogas antiepilépticas, recomenda-se a descontinuação gradual com redução de aproximadamente um terço da dose a cada 2 semanas (vide "Advertências e Precauções - Interrupção do tratamento com Topiramato").
Quando fármacos indutores enzimáticos são retirados, os níveis plasmáticos de topiramato irão aumentar. Uma diminuição da dose de topiramato pode ser necessária, se for clinicamente indicado.

Adultos
A titulação da dose deve ser iniciada com 25 mg, administrado à noite, por uma semana. Então, a dose deve ser aumentada em 25 ou 50 mg ao dia, a intervalos de 1 ou 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de titulação, aumentos menores ou intervalos mais longos entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade de titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.
Em adultos, a dose alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia é de 100 mg/dia e a dose diária máxima recomendada é 500 mg. Alguns pacientes com formas refratárias de epilepsia toleraram doses de 1000 mg/dia

de topiramato em monoterapia. Estas recomendações aplicam-se a todos os adultos, incluindo idosos sem doença renal subjacente.

Crianças acima de 2 anos de idade

Em crianças acima de 2 anos de idade a dose inicial varia de 0,5 a 1 mg/kg, à noite, durante uma semana. A seguir a dose deve ser aumentada em 0,5 a 1 mg/kg/dia à intervalos de 1 a 2 semanas, dividida em duas tomadas. Se a criança for incapaz de tolerar o esquema de titulação da dose, aumentos menores ou intervalos maiores entre os aumentos da dose podem ser usados. A dose e a velocidade da titulação devem ser orientadas pelo resultado clínico.

A dose-alvo inicial recomendada para o topiramato em monoterapia em crianças é de 3 a 6 mg/kg/dia. Crianças com crises de início parcial de diagnóstico recente receberam doses de até 500 mg/dia.

▪ Enxaqueca

Adultos

O tratamento deve ser iniciado com 25 mg à noite durante 1 semana. A dose deve então ser aumentada em 25 mg/dia, uma vez por semana. Se o paciente for incapaz de tolerar o esquema de gradação, intervalos maiores entre os ajustes de dose podem ser usados.

A dose total diária de topiramato recomendada na profilaxia de enxaqueca é 100 mg/dia, divididos em duas tomadas. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose diária total de 50 mg. Pacientes receberam dose diária total de até 200 mg/dia. A dose e a velocidade de gradação devem ser orientadas pelo resultado clínico (Vide “Resultados de eficácia - Estudos clínicos em enxaqueca”).

▪ Populações especiais

Insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal moderada e severa (CL_{CR} < 70 mL/min) podem necessitar de uma redução de dose. É recomendada a administração de metade da dose usual de início e de manutenção (vide “Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal”).

Topiramato é removido do plasma por hemodiálise, uma dose suplementar de topiramato igual a aproximadamente metade da dose diária deverá ser administrada nos dias de hemodiálise. Esta dose suplementar deverá ser dividida em duas tomadas, ao início e ao término da hemodiálise. A dose suplementar poderá ser ajustada dependendo das características do equipamento de diálise que estiver sendo utilizado (vide “Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência renal”).

Insuficiência hepática

topiramato deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática (vide“Propriedades farmacocinéticas - Populações especiais, Insuficiência hepática”).

Uso em idosos

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas apenas à idade, embora a possibilidade de alterações da função renal associadas à idade devam ser consideradas.

Para comprimidos revestidos: Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de estudos clínicos

A segurança de topiramato foi avaliada a partir de um banco de dados de estudos clínicos composto de 4.111 pacientes (3.182 tratados com topiramato e 929 com placebo) que participaram de 20 estudos duplo-cegos e 2.847 pacientes que participaram de 34 estudos abertos, respectivamente, para o tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias, convulsões de início parcial, convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia ou enxaqueca de diagnóstico novo ou recente. As informações apresentadas neste item foram obtidas a partir de dados agrupados.

A maioria das reações adversas foi de severidade leve a moderada.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia – Pacientes adultos.

As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas com incidência > 5% no intervalo de dose recomendado (200 a 400 mg/dia) em adultos em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia em ordem decrescente de frequência incluíram sonolência, tontura, fadiga, irritabilidade, perda de peso, bradipsiquismo, parestesia, diplopia, coordenação anormal, náusea, nistagmo, letargia, anorexia, disartria, visão turva, diminuição do apetite, comprometimento de memória e diarreia.

Tabela 2: Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia

	topiramato	**topiramato**	**Placebo**

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	200 – 400mg/dia (N=354) %	600 – 1000mg/dia (N=437) %	 (N=382) %
Distúrbio do Metabolismo e da Nutrição			
Anorexia	5,4	6,2	1,8
Diminuição do apetite	5,1	8,7	3,7
Transtornos Psiquiátricos			
Bradipsiquismo	8,2	19,5	3,1
Transtorno de linguagem expressiva	4,5	9,4	1,6
Estado confusional	3,1	5,0	0,8
Depressão	3,1	11,7	3,4
Insônia	3,1	6,4	4,5
Agressão	2,8	3,2	1,8
Agitação	1,7	2,3	1,3
Raiva	1,7	2,1	0,5
Ansiedade	1,7	6,6	2,9
Desorientação	1,7	3,2	1,0
Humor alterado	1,7	4,6	1,0
Transtornos do Sistema Nervoso			
Sonolência	17,8	17,4	8,4
Tontura	16,4	34,1	13,6
Parestesia	8,2	17,2	3,7
Coordenação anormal	7,1	11,4	4,2
Nistagmo	6,2	11,7	6,8
Letargia	5,6	8,0	2,1
Disartria	5,4	6,2	1,0
Comprometimento da memória	5,1	10,8	1,8
Distúrbio de atenção	4,5	11,9	1,8
Tremor	4,0	9,4	5,0
Amnésia	3,4	5,3	1,0
Distúrbio do equilíbrio	3,4	3,9	2,4
Hipoestesia	3,1	5,9	1,0
Tremor intencional	3,1	4,8	2,9
Disgeusia	1,4	4,3	0,8
Comprometimento mental	1,4	5,0	1,3
Distúrbio da fala	1,1	2,7	0,5
Distúrbios Oftalmológicos			
Diplopia	7,3	12,1	5,0
Visão turva	5,4	8,9	2,4
Distúrbio visual	2,0	1,4	0,3
Distúrbios Gastrintestinais			
Náusea	6,8	15,1	8,4
Diarreia	5,1	14,0	5,2
Dor abdominal superior	3,7	3,9	2,1
Constipação	3,7	3,2	1,8
Desconforto estomacal	3,1	3,2	1,3
Dispepsia	2,3	3,0	2,1
Boca seca	1,7	3,7	0,3
Dor abdominal	1,1	2,7	0,8

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo			
Mialgia	2,0	2,5	1,3
Espasmos musculares	1,7	2,1	0,8
Dor torácica musculoesquelética	1,1	1,8	0,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração			
Fadiga	13,0	30,7	11,8
Irritabilidade	9,3	14,6	3,7
Astenia	3,4	3,0	1,8
Distúrbio da marcha	1,4	2,5	1,3
Investigações			
Perda de peso	9,0	11,9	4,2

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em adultos é de 200-400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de terapia adjuvante para epilepsia – Pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas em > 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato (2 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de terapia adjuvante para epilepsia são apresentadas na Tabela 3.

As reações adversas com incidência > 5% no intervalo de dose recomendado (5 a 9 mg/kg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram diminuição do apetite, fadiga, sonolência, letargia, irritabilidade, distúrbio de atenção, perda de peso, agressão, erupção cutânea, comportamento anormal, anorexia, distúrbio do equilíbrio e constipação.

Tabela 3: Reações Adversas Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Terapia Adjuvante para Epilepsia.

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** (N=104) %	**Placebo** (N=102) %
Distúrbio do Metabolismo e da Nutrição		
Anorexia	19,2	12,7
Diminuição do apetite	5,8	1,0
Transtornos Psiquiátricos		
Agressão	8,7	6,9
Comportamento anormal	5,8	3,9
Estado confusional	2,9	2,0
Humor alterado	2,9	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Sonolência	15,4	6,9
Letargia	13,5	8,8
Distúrbios de atenção	10,6	2,0
Distúrbio do equilíbrio	5,8	2,0
Tontura	4,8	2,9

Comprometimento da memória	3,8	1,0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	4,8	1,0
Distúrbios Gastrintestinais		
Constipação	5,8	4,9
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção cutânea	6,7	5,9
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	16,3	4,9
Irritabilidade	11,5	8,8
Distúrbio da marcha	4,8	2,0
Investigações		
Perda de peso	9,6	1,0

A dose recomendada para a terapia adjuvante de epilepsia em crianças (2-16 anos de idade) é de 5 a 9 mg/kg/dia.

Dados dos estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em ≥1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 4. As reações adversas que apresentaram incidência > 5% na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, perda de peso, fadiga, anorexia, depressão, comprometimento da memória, ansiedade, diarreia, astenia, disgeusia e hipoestesia.

Tabela 4: Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** 50 mg/dia (N=257) %	**topiramato** 400 mg/dia (N=153) %
Distúrbio do Sangue e do Sistema Linfático		
Anemia	0,8	2,0
Distúrbio do Metabolismo e da Nutrição		
Anorexia	3,5	12,4
Diminuição do apetite	2,3	2,6
Transtornos Psiquiátricos		
Depressão	4,3	8,5
Ansiedade	3,9	6,5
Bradipsiquismo	2,3	4,6
Transtorno de linguagem expressiva	3,5	4,6
Humor depressivo	0,8	2,6
Humor alterado	0,4	2,0

Alterações de humor	1,6	2,0
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	18,7	40,5
Comprometimento da memória	1,2	7,2
Disgeusia	2,3	5,9
Hipoestesia	4,3	5,2
Distúrbios do equilíbrio	1,6	3,3
Disartria	1,6	2,6
Distúrbio cognitivo	0,4	2,0
Letargia	1,2	2,0
Comprometimento mental	0,8	2,0
Comprometimento das habilidades psicomotoras	0	2,0
Sedação	0	1,3
Alteração de campo visual	0,4	1,3
Distúrbios Oftalmológicos		
Olho seco	0	1,3
Distúrbios do Ouvido e Labirinto		
Dor de Ouvido	0	1,3
Zumbido	1,6	1,3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Dispnéia	1,2	2,0
Rinorréia	0	1,3
Distúrbios Gastrintestinais		
Diarreia	5,4	6,5
Parestesia oral	1,2	3,3
Boca seca	0,4	2,6
Gastrite	0,8	2,6
Dor abdominal	1,2	2,0
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	2,0
Sangramento gengival	0	1,3
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Erupção cutânea	0,4	3,9
Alopecia	1,6	3,3
Prurido	0,4	3,3
Hipoestesia facial	0,4	2,0
Prurido generalizado	0	1,3
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo		
Espasmos musculares	2,7	3,3
Artralgia	1,9	2,0
Espasmos musculares involuntários	0,4	1,3
Distúrbios renais e Urinários		
Nefrolitíase	0	2,6
Disúria	0,8	2,0
Polaciúria	0,8	2,0

Distúrbio do Sistema Reprodutivo e das Mamas		
Disfunção erétil	0,8	1,3
Distúrbios gerais e Condições no Local da Administração		
Fadiga	15,2	14,4
Astenia	3,5	5,9
Irritabilidade	3,1	3,3
Investigações		
Perda de Peso	7,0	17,0

A dose recomendada para monoterapia em adultos é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia – Pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas em ≥2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato (10 a 16 anos de idade) em estudos duplo-cegos, controlados e de monoterapia para epilepsia são apresentadas na Tabela 5. As reações adversas com incidência > 5% na dose recomendada (400 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram perda de peso, parestesia, diarreia, distúrbio de atenção, pirexia e alopecia.

Tabela 5: Reações Adversas Relatadas por ≥ 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados de Monoterapia para Epilepsia

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** 50 mg/dia (N=77) %	**topiramato** 400 mg/dia (N=63) %
Distúrbio do Metabolismo e da Nutrição		
Diminuição do apetite	1,3	4,8
Transtornos Psiquiátricos		
Bradipsiquismo	0	4,8
Humor alterado	1,3	4,8
Depressão	0	3,2
Transtornos do Sistema Nervoso		
Parestesia	3,9	15,9
Distúrbios de atenção	3,9	7,9
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto		
Vertigem	0	3,2
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais		
Epistaxe	0	3,2
Distúrbios Gastrintestinais		
Diarreia	3,9	9,5
Vômitos	3,9	4,8

Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo		
Alopecia	0	6,3
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração		
Pirexia	0	6,3
Astenia	0	4,8
Investigações		
Perda de peso	7,8	20,6
Circunstâncias Sociais		
Dificuldade de aprendizado	0	3,2

A dose recomendada para monoterapia em crianças de 10 anos ou mais é de 400 mg/dia.

Dados de estudos duplo-cegos, controlados por placebo, de profilaxia de enxaqueca – Pacientes adultos

As reações adversas relatadas em ≥ 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato em estudos duplo-cegos, controlados por placebo de profilaxia de enxaqueca são apresentadas na Tabela 6. As reações adversas com incidência > 5% na dose recomendada (100 mg/dia) em ordem decrescente de frequência incluíram parestesia, fadiga, náusea, diarreia, perda de peso, disgeusia, anorexia, diminuição do apetite, insônia, hipoestesia, distúrbio de atenção, ansiedade, sonolência, e transtorno de linguagem expressiva.

Tabela 6: Reações Adversas Relatadas por ≥ 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato em Estudos Duplo-Cegos, Controlados por Placebo de Profilaxia de Enxaqueca.

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	**topiramato** 50 mg/dia (N=227) %	**topiramato** 100 mg/dia (N=374) %	**topiramato** 200 mg/dia (N=501) %	**placebo** (N=436) %
Distúrbio do Metabolismo e da Nutrição				
Anorexia	3,5	7,5	7,2	3,0
Diminuição do apetite	5,7	7,0	6,8	3,0
Transtornos Psiquiátricos				
Insônia	4,8	7,0	5,6	3,9
Ansiedade	4,0	5,3	5,0	1,8
Distúrbio de linguagem expressiva	6,6	5,1	5,2	1,4
Depressão	3,5	4,8	7,4	4,1
Humor depressivo	0,4	2,9	2,0	0,9
Estado confusional	0,4	1,6	2,0	1,1
Alterações de humor	1,8	1,3	1,0	0,2
Labilidade de afeto	0,4	1,1	0,2	0,2
Bradipsiquismo	1,8	1,1	3,4	1,4
Transtornos do Sistema Nervoso				
Parestesia	35,7	50,0	48,5	5,0
Disgeusia	15,4	8,0	12,6	0,9
Hipoestesia	5,3	6,7	7,4	1,4
Distúrbio de atenção	2,6	6,4	9,2	2,3

Sonolência	6,2	5,1	6,8	3,0
Comprometimento da memória	4,0	4,5	6,2	1,6
Amnésia	3,5	2,9	5,2	0,5
Tremor	1,3	1,9	2,4	1,4
Distúrbio do equilíbrio	0,4	1,3	0,4	0
Comprometimento mental	0,4	1,1	1,8	0,9
Distúrbios Oftalmológicos				
Visão turva	4,0	2,4	4,4	2,5
Distúrbios do Ouvido e do Labirinto				
Zumbido	0,4	1,3	1,6	0,7
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais				
Dispnéia	1,3	2,7	1,6	1,4
Epistaxe	0,4	1,1	0,6	0,5
Distúrbios Gastrintestinais				
Náusea	9,3	13,6	14,6	8,3
Diarreia	9,3	11,2	10,0	4,4
Boca seca	1,8	3,2	5,0	2,5
Parestesia oral	1,3	2,9	1,6	0,5
Constipação	1,8	2,1	1,8	1,4
Distensão abdominal	0	1,3	0,2	0,2
Desconforto estomacal	2,2	1,3	1,0	0,2
Doença do refluxo gastroesofágico	0,4	1,1	1,2	0,5
Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo				
Espasmos musculares involuntários	1,8	1,3	1,8	0,7
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração				
Fadiga	15,0	15,2	19,2	11,2
Astenia	0,9	2,1	2,6	0,5
Irritabilidade	3,1	1,9	2,4	0,9
Sede	1,3	1,6	1,0	0,5
Investigações				
Perda de peso	5,3	9,1	10,8	1,4

A dose recomendada para profilaxia de enxaqueca é de 100 mg/dia.

Outros Dados de Estudos Clínicos – pacientes adultos

As reações adversas relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em < 1% dos pacientes adultos tratados com o topiramato ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes adultos tratados com o topiramato são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Reações Adversas Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 1% dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato ou em Qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos dos Pacientes Adultos Tratados com o topiramato.

Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático
Leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico
Hipersensibilidade.
Distúrbios do metabolismo e da Nutrição
Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite, acidose metabólica, polidipsia.
Transtornos psiquiátricos
Comportamento anormal, anorgasmia, apatia, choro, distração, distúrbio no desejo sexual, disfemia, despertar precoce, humor elevado, humor eufórico, afeto embotado, alucinação, alucinação auditiva, alucinação visual, hipomania, insônia inicial, ausência de fala espontânea, diminuição da libido, apatia, perda de libido, mania, insônia de manutenção, sensação orgásmica diminuída, ataque de pânico, distúrbio do pânico, reação de pânico, paranoia, perseveração, distúrbio de leitura, inquietação, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio, choro excessivo, pensamento anormal.
Transtornos do Sistema Nervoso
Ageusia, acinesia, anosmia, afasia, apraxia, aura, sensação de queimação, síndrome cerebelar, distúrbio do ritmo circadiano do sono, falta de coordenação motora, crises parciais complexas, convulsões, nível de consciência diminuída, tontura postural, hipersecreção salivar, disestesia, disgrafia, discinesia, disfasia, distonia, tremor essencial, formigamento, convulsão do tipo grande mal, hiperestesia, hiperinsônia, hipogeusia, hipocinesia, hiposmia, neuropatia periférica, parosmia, sono de baixa qualidade, pré-síncope, fala repetitiva, distúrbio sensorial, perda sensorial, estupor, síncope, não-responsividade ao estímulo.
Distúrbios Oftalmológicos
Distúrbio de acomodação, percepção de profundidade visual alterada, ambliopia, blefarospasmo, cegueira transitória, cegueira unilateral, glaucoma, lacrimação aumentada, midríase, cegueira noturna, fotopsia, presbiobia, escotoma cintilante, escotoma, acuidade visual reduzida.
Distúrbios do ouvido e do labirinto
Surdez, surdez neurosensorial, surdez unilateral, desconforto no ouvido, audição comprometida.
Distúrbios Cardíacos
Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitações.
Distúrbios Vasculares
Rubor, ondas de calor, hipotensão ortostática, fenômeno de Raynauds.
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais
Disfonia, dispneia exercional, congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal.
Distúrbios Gastrintestinais

Desconforto abdominal, dor abdominal inferior, sensibilidade abdominal, hálito com odor, desconforto epigástrico, flatulência, glossodinia, hipoestesia oral, dor oral, pancreatite, hipersecreção salivar. **Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo** Anidrose, dermatite alérgica, eritema, erupção cutânea macular, descoloração da pele, odor anormal da pele, rosto inchado, urticária localizada. **Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo** Dor no flanco, fadiga muscular, fraqueza muscular, rigidez musculoesquelética. **Distúrbios Renais e Urinários** Cálculo uretérico, cálculo urinário, hematúria, incontinência, urgência urinária, cólica renal, dor renal, incontinência urinária. **Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas** Disfunção Sexual. **Distúrbios Gerais** Calcinose, edema facial, sensação anormal, sensação de estar bêbado, sensação de nervosismo, mal-estar, frio periférico, lentidão. **Investigações** Bicarbonato sanguíneo diminuído, cristais presentes na urina, teste de marcha em tandem anormal, contagem de leucócitos diminuída.

Outros Dados de Estudos Clínicos – pacientes pediátricos

As reações adversas relatadas em estudos clínicos duplo-cegos controlados em < 2% dos pacientes pediátricos tratados com o topiramato ou em qualquer taxa em estudos clínicos abertos em pacientes pediátricos tratados com o topiramato são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Reações Adversas Relatadas em Estudos Clínicos Duplo-Cegos Controlados em < 2% dos Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato ou em qualquer Taxa em Estudos Clínicos Abertos em Pacientes Pediátricos Tratados com o topiramato.

Distúrbios do sangue e do Sistema Linfático Eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia, trombocitopenia. **Distúrbios do sistema imunológico** Hipersensibilidade. **Distúrbios do metabolismo e da Nutrição** Acidose hiperclorêmica, hipocalemia, aumento do apetite. **Transtornos psiquiátricos** Raiva, apatia, choro, distração, transtorno de linguagem de expressão, insônia inicial, insônia, insônia de manutenção, alterações de humor, perseveração, distúrbio do sono, ideação suicida, tentativa de suicídio.

Transtornos do Sistema Nervoso

Distúrbio do ritmo circadiano do sono, convulsão, disartria, disgeusia, convulsão do tipo grande mal, hipoestesia, comprometimento mental, nistagmo, parosmia, sono de baixa qualidade, hiperatividade psicomotora, habilidades psicomotoras comprometidas, síncope, tremores.

Distúrbios Oftalmológicos

Diplopia, lacrimação aumentada, visão turva.

Distúrbios do ouvido e do labirinto

Dor de ouvido.

Distúrbios Cardíacos

Palpitações, bradicardia sinusal.

Distúrbios Vasculares

Hipotensão ortostática.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

Congestão nasal, hipersecreção sinusal paranasal, rinorreia.

Distúrbios Gastrintestinais

Desconforto abdominal, dor abdominal, boca seca, flatulência, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, sangramento gengival, glossodinia, pancreatite, parestesia oral, desconforto estomacal.

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo

Artralgia, rigidez musculoesquelética, mialgia.

Distúrbios Renais e Urinários

Incontinência, urgência urinária, poliaciúria.

Distúrbios Gerais

Sensação anormal, hipertermia, mal-estar, lentidão.

Dados Pós-Comercialização

Os eventos adversos primeiramente identificados como as reações adversas durante a experiência pós-comercialização com o topiramato estão a seguir por categoria de frequência com base nas taxas de relatos espontâneos.

Reação muito rara (< 1/10.000):

- Infecções e infestações: nasofaringite;
- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia;
- Distúrbios do sistema imunológico: edema alérgico;
- Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hiperamonemia, encefalopatia hiperamonêmica;
- Transtornos psiquiátricos: sensação de desespero;
- Distúrbios oculares: sensação anormal nos olhos, glaucoma de ângulo fechado, edema conjuntival, distúrbio do movimento ocular, edema na pálpebra, maculopatia, miopia;
- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: tosse;

- Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: eritema multiforme, edema periorbital, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica;
- Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo: inchaço articular, desconforto em membro;
- Distúrbios renais e urinários: acidose tubular renal, nefrocalcinose;
- Distúrbios gerais e reações no local da administração: edema generalizado, doença do tipo gripe;
- Investigações: aumento de peso.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Superdose de topiramato tem sido relatada. Sinais e sintomas incluem convulsão, sonolência, distúrbio da fala, visão borrada, diplopia, atividade mental prejudicada, letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, vertigem e depressão. As consequências clínicas não foram graves na maioria dos casos, mas foram relatados casos de óbitos após superdoses com diversas drogas, incluindo o topiramato. Superdose com topiramato pode resultar em acidose metabólica severa (vide "Advertências e precauções – Acidose metabólica e sequelas").
A maior superdose relatada com topiramato foi calculada em 96-110g e resultou em coma com duração de 20-24 horas seguido de recuperação total após 3 a 4 dias.

Tratamento

Em caso de superdose, o topiramato deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte geral até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou resolvido. A hemodiálise é um método eficaz para a retirada do topiramato do organismo. O paciente deve ser bem hidratado.
É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as recomendações mais recentes para o gerenciamento de uma superdose.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S. 1.5651.0031
Farmacêutica Responsável: Roberta Lopes Nazareth
CRF-RJ nº 12.133

Fabricado por:
Zydus Lifesciences Limited
Sarkhej-Bavla N.H. N° 8 A – Moraiya,
Tal: Sanand, Ahmedabad 382 210 – Índia

Mfg. Lic Nº G/25/1486

Registrado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Av. das Américas nº 3434 – BL 07 – salas 502 e 503

Barra da Tijuca – Rio de Janeiro/RJ

CEP: 22.640-102

CNPJ: 05.254.971/0001-81

Importado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Portal de Jacaraípe - SERRA/ES

CNPJ: 05.254.971/0011-53



Serviço de Atendimento ao Consumidor

0800 282 11 27

www.zydusbrasil.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/12/2021.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**No. Expediente**	**Assunto**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
xx	Gerado no momento do peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III-DIZERES LEGAIS	VPS	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
22/04/2021	1573304/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
01/10/2019	2303267/19-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2015	1123734/15-1	1414 – GENÉRICO – Inclusão de nova concentração já registrada no País	VP: Identificação e ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: Identificação e 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 100 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
05/02/2019	0109241/19-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2018	1070019/18-6	10451-MEDICAMENTO	VP: 4, 8 e 9 e III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60

					NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	VPS: 5, 9 e 10 e III – DIZERES LEGAIS		
11/05/2018	0377365/18-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2018	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS/ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
15/12/2017	2293074/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2017	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS/QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
22/10/2015	0932089/15-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2017	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	•ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • O QUE DEVO SABER ANTES DE	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60

						USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS		
02/07/2013	0532270/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL/AL X 60

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Lamotrigina					
Nome da Empresa Detentora do Registro	ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA	**CNPJ**	05.254.971/0001-81	**Autorização**	1.05.651-0
Processo	25351.743379/2013-35	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	14/10/2019
Nome Comercial	Lamotrigina	**Registro**	156510080	**Vencimento do registro**	10/2029
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA			**Medicamento de referência**	Lamictal
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			**ATC**	ANTICONVULSIVANTE
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 ATIVA	1565100800019	Comprimido	14/10/2019	36 meses
Princípio Ativo	LAMOTRIGINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (pvc/pvdc) • Secundária - Cartucho (Cartolina)				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED **Endereço:** PLOT Nº. 417, 419, 420, SARKHEJ BAVLA NATIONAL HIGHWAY Nº 8A, VILLAGE-MORAIYA, TAL-SANAND, AHMEDABAD 382 210 - GUJARAT - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 ATIVA	1565100800027	Comprimido	14/10/2019	36 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 ATIVA	1565100800035	Comprimido	14/10/2019	36 meses

Princípio Ativo	LAMOTRIGINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - Blister de alumínio e plástico transparente (pvc/pvdc) • Secundária - Cartucho (Cartolina)

Local de Fabricação	• **Fabricante:** ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED **Endereço:** PLOT Nº. 417, 419, 420, SARKHEJ BAVLA NATIONAL HIGHWAY Nº 8A, VILLAGE-MORAIYA, TAL-SANAND, AHMEDABAD 382 210 - GUJARAT - ÍNDIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 2 anos
Destinação	Comercial
Tarja	Vermelha
Apresentação fracionada	Não

lamotrigina

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimido
25 MG / 50 MG / 100 MG

Bula do Profissional de Saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Lamotrigina
"Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg em embalagens de 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **lamotrigina** 25 mg contem:
lamotrigina ..... 25 mg
excipientes* q.s.p. ..... 1 comprimido

Cada comprimido de **lamotrigina** 50 mg contem:
lamotrigina ..... 50 mg
excipientes* q.s.p. ..... 1 comprimido

Cada comprimido de **lamotrigina** 100 mg contem:
lamotrigina ..... 100 mg
excipientes* q.s.p. ..... 1 comprimido

* celulose microcristalina (Avicel PH 101), lactose monoidratada, povidona K-30, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1- INDICAÇÕES

Lamotrigina é uma droga antiepilética indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.
Após o controle epiléptico ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com **lamotrigina.**

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA
Três estudos com nível de evidência A avaliaram a eficácia e tolerabilidade da lamotrigina em pacientes diagnosticados com epilepsia generalizada e parcial. O primeiro destes estudos avaliou 260 pacientes que foram randomizados para receber lamotrigina ou carbamazepina. O resultado obtido para epilepsia parcial, considerando pacientes livres de crises convulsivas no período de 24 semanas após a titulação do tratamento, foi de 48% dos pacientes tratados com lamotrigina e 51% daqueles tratados com carbamazepina. No grupo com epilepsia generalizada os resultados foram respectivamente, 78% e 76% [1]. O segundo destes estudos utilizou desenho semelhante, porém entre pacientes idosos e, à semelhança do estudo anterior, não reportou diferenças de eficácia significativas entre lamotrigina e carbamazepina [2]. O terceiro estudo comparativo entre lamotrigina e fenitoína com desenho semelhante aos anteriores também não demonstrou diferença significativa entre os grupos com relação ao controle das crises, com 43% dos pacientes no grupo lamotrigina e 36% no grupo fenitoína permanecendo livres de crises nas 24 semanas de acompanhamento [3]

[1] BRODIE, MJ. et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Lancet, 345(8948): 476-479, 1995.
[2] BRODIE, MJ. et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group,
37(1):81-7, 1999.
[3] STEINER TJ. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreatéd epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Epilepsia, 40(5):601-7, 1999.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Modo de ação: os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave no desencadeamento de crises epiléticas.

Farmacodinâmica: em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntários adultos sadios, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo, ao passo que 1.000 mg de fenitoina e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos.
Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina, em doses de 150 mg e 300 mg, não diferiram daqueles com o placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem metabolismo significativo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém a extensão da absorção não e afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, em um mesmo individuo, esta concentração raramente varia.

Distribuição: a lamotrigina apresenta ligação de 55% às proteínas plasmáticas, e é muito improvável que seu deslocamento das proteínas resulte em toxicidade. Seu volume de distribuição é de 0,92 a 1,22 l/kg.

Metabolismo: UDP-glicuronil transferases tem sido identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina.
A lamotrigina induz discretamente seu próprio metabolismo, dependendo da dose. Entretanto, não existem evidências de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outras drogas antiepiléticas, e os dados sugerem que são pouco prováveis as interações entre a lamotrigina e as drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação: o *clearance* (depuracao) médio em adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39 ± 14 mL/min. O *clearance* da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente na urina do material conjugado com glicuronídeo. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretados nas fezes. O *clearance* e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas.
Em um estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de Gilbert, o *clearance* médio aparente foi reduzido em 32% quando comparado com os controles normais. Porém, os valores estão dentro da faixa da população em geral.
A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver as seções Posologia e modo de usar e Interações medicamentosas).

Populações de pacientes especiais

Crianças: o *clearance* ajustado ao peso corporal é maior em crianças do que em adultos, com valores mais altos em crianças abaixo de 5 anos. A meia-vida da lamotrigina é, geralmente, menor em crianças do que em adultos, com um valor médio de aproximadamente 7 horas, quando administrada juntamente com drogas indutoras enzimáticas, tais como carbamazepina e fenitoína. A meia-vida da lamotrigina é aumentada para um valor médio de 45 a 50 horas quando coadministrada com valproato (ver Posologia e modo de usar).

Idosos: resultados da análise farmacocinética de uma população, incluindo pacientes jovens e idosos com epilepsia envolvidos nos mesmos testes, indicaram que o *clearance* da lamotrigina não se altera de modo clinicamente relevante. Após a administração de doses únicas isoladas, o *clearance* aparente decresceu em 12%, de 35 mL/min

em pacientes com 20 anos para 31 mL/min em pacientes com 70 anos. O decréscimo após 48 semanas de tratamento foi de 10%, de 41 para 37 mL/min entre grupos jovens e idosos.
Adicionalmente, a farmacocinética da lamotrigina foi estudada em 12 indivíduos idosos saudáveis, após dose única de 150 mg. O *clearance* médio nestes idosos (0,39 mL/min/kg) encontrou-se dentro da faixa dos valores médios de *clearance* (0,31 a 0,65 mL/min/kg) obtidos em nove estudos com adultos não idosos depois de dose única de 30 a 450 mg.

Pacientes com insuficiência renal: em estudo com 12 voluntários com insuficiência renal crônica e outros seis indivíduos passando por hemodiálise em que cada um fez uso de dose única de lamotrigina de 100 mg, a média do CL/F foi de 0,42 mL/min/kg (insuficiência renal crônica), 0,33 mL/min/kg (entre as sessões de hemodiálise), e 1,57 mL/min/kg (durante a hemodiálise) comparada a 0,58 mL/min/kg em voluntários sadios. A média de meia-vida plasmática foi de 42,9 h (insuficiência renal crônica), 57,4 h (entre as sessões de hemodiálise) e 13 h (durante a hemodiálise), comparada a 26,2 h em voluntários sadios. Considerando a média, aproximadamente 20% (entre 5,6% e 35,1%) da quantidade de lamotrigina presente no corpo foram eliminados durante quatro horas de hemodiálise. Para esta população, doses iniciais de **lamotrigina** devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepiléticas. Doses reduzidas de manutenção podem ser efetivas para pacientes com significativa falha da função renal.

Pacientes com insuficiência hepática: um estudo farmacocinético com dose única envolveu 24 pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática e 12 indivíduos saudáveis como controle. O *clearance* mediano aparente da lamotrigina foi 0,31; 0,24 ou 0,10 mL/min/kg em pacientes com insuficiência hepática de grau A, B ou C (Classificação *Child-Pugh*), respectivamente, comparado a 0,34 mL/min/kg nos indivíduos-controle saudáveis. As doses iniciais, de escalonamento e manutenção geralmente devem ser reduzidas em 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* B) e 75% na insuficiência hepática grave (*Child- Pugh* C). O escalonamento e a manutenção da dose devem ser ajustados de acordo com a resposta clínica do paciente.

4- CONTRAINDICAÇÕES

Lamotrigina é contraindicado em indivíduos com conhecida hipersensibilidade a lamotrigina ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exantema
Existem relatos de reações adversas dermatológicas que geralmente têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com a lamotrigina. A maioria dos exantemas (*rash*) é leve e autolimitada, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação de **lamotrigina,** foram relatados. Esses casos são potencialmente ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver Reações adversas).
Nos adultos participantes dos estudos, utilizando as doses recomendadas, a incidência de exantema de pele grave foi de aproximadamente 1:500 em pacientes epilépticos. Aproximadamente metade desses casos foi relatada como SJS (1:1000).
O risco de exantema grave em crianças é maior do que nos adultos.
Dados disponíveis sugerem que a incidência de exantemas associados à hospitalização de crianças e de 1:300 a 1:100.
Em crianças, a presença inicial de exantema pode ser confundida com uma infecção. Os médicos devem considerar a possibilidade de reação medicamentosa em crianças que desenvolvem sintomas de exantema e febre durante as primeiras oito semanas de tratamento com lamotrigina.
Além disso, o risco global de aparecimento de exantema pode estar fortemente associado a:
_ altas doses iniciais de lamotrigina;
_ doses que excedam o escalonamento de doses recomendado;
_ uso concomitante de valproato (ver Posologia e modo de usar).

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com história de alergia ou *rash* cutâneo a outras drogas antiepiléticas, já que a frequência de *rash* não-grave após tratamento com **lamotrigina** foi aproximadamente três vezes maior nestes pacientes do que nos que não apresentavam história de alergia e/ou *rash*.
Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso da lamotrigina, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que **lamotrigina** não seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com **lamotrigina,** a menos que o benefício se sobreponha ao risco.

Exantema também tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas, hepáticas e renais e meningite asséptica (ver Reações Adversas) . A síndrome exibe um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar a coagulação intravascular disseminada (CID) e a insuficiência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes mesmo que não ocorra exantema. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente, e o uso de **lamotrigina** deve ser descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.
A meningite asséptica foi reversível com a retirada da droga na maioria dos casos, mas reapareceu em alguns casos de re-exposição a lamotrigina. A re-exposição resultou em um retorno rápido dos sintomas, que eram frequentemente mais graves. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite relacionada a tratamento prévio com lamotrigina.

Linfoistiocitose hemofagocítica (HLH)
A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso de lamotrigina (ver Reações Adversas). A HLH é uma síndrome de ativação imuno patológica, que pode ser fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos como febre, erupção cutânea (rash), sintomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anormalidades da função hepática e coagulação. Os sintomas ocorrem geralmente dentro de 4 semanas após o início do tratamento.
Deve-se avaliar imediatamente os pacientes com esses sinais e sintomas e o diagnóstico de HLH deve ser levado em consideração. O uso de lamotrigina deve ser descontinuado a menos que uma etiologia alternativa seja estabelecida.

Risco de suicídio
Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia, e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade.
De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo **lamotrigina**.
Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Uma meta-análise de estudos randomizados com DAEs (inclusive lamotrigina) controlados com placebo também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis não descartam a possibilidade de risco aumentado para lamotrigina.
Portanto, os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamentos suicidas.
Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Contraceptivos hormonais
Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia de **lamotrigina**:
Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o *clearance* da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver Interações medicamentosas). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e em uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dose, ver Posologia e Modo de Usar.
Os médicos devem fazer acompanhamento clínico apropriado da mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com **lamotrigina,** uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.
Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados.
Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeito do **lamotrigina** na eficácia de contraceptivos hormonais:
Em um estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou-se que quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação há um modesto aumento no *clearance* do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver Interações medicamentosas). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade

de essas alterações resultarem numa diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e **lamotrigina.** Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2).
A lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 (ver Interações Medicamentosas).
Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A co-administração de **lamotrigina** com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo, a dofetilida não é recomendado.

Diidrofolato redutase
Lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato redutase. Portanto, há possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Entretanto, em períodos de até um ano, a lamotrigina não provocou alterações significativas na concentração da hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações de folato em nível sérico ou das hemácias. Em períodos de tratamento de até cinco anos não houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias.

Insuficiência renal
Em estudos com dose única em pacientes com insuficiência renal terminal as concentrações plasmáticas de lamotrigina não foram significativamente alteradas. No entanto, como é esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronato, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal.

Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina
Lamotrigina não deve ser administrado a pacientes que estejam sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina sem recomendação médica.

ECG Síndrome de Brugada
Uma associação muito rara com ECG padrão do tipo Brugada foi observada, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Portanto, deve-se ter cautela com o uso de lamotrigina em pacientes com Síndrome de Brugada.

Ritmo cardíaco e anormalidades de condução
Testes *in vitro* mostraram que Lamotrigina apresenta atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes.Com base nestes achados *in vitro*, Lamotrigina pode potencialmente retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir pró-arritmia em pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante. Portanto, qualquer benefício esperado ou observado de Lamotrigina para esses pacientes deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos potenciais de eventos cardíacos graves ou fatais.
O uso concomitante de outros bloqueadores de canais de sódio pode aumentar ainda mais o risco de pró-arritmia.

Epilepsia
Como ocorre com outras drogas antiepiléticas, a suspensão abrupta de **lamotrigina** pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de **lamotrigina** deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.
Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epiléptico, podem levar a rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando a morte. Casos semelhantes ocorreram em associação ao uso de **lamotrigina**.

Testes de laboratório
Lamotrigina tem demonstrado interferir em testes rápidos de urina usados para detecção de drogas, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para fenciclidina. Um método químico alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo.

Gravidez e lactação
A administração de **lamotrigina** não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito do **lamotrigina** sobre a fertilidade humana.
Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 2.000 mulheres expostas ao **lamotrigina** usado em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, estes dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores, embora os dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais. Um estudo caso-controle não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outros defeitos após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso de **lamotrigina** em associação a outros fármacos são

insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de **lamotrigina.**
Como a maioria das drogas, **lamotrigina** não deve ser usado na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal.
As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico a mulher grávida que esteja em tratamento com **lamotrigina.**
Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.
O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos aos bebês.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores as dose de 400 mg/dia para seres humanos [em uma área de superfície corporal (mg/m 2)], mostraram toxicidade no desenvolvimento (aumento da mortalidade, diminuição do peso corporal, aumento das variações estruturais, anormalidades neurocomportamentais), mas não mostraram efeitos teratogênicos. Entretanto, como a lamotrigina é um fraco inibidor de diidrofolato redutase, existe risco teórico de ocorrerem malformações fetais humanas, quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Dois estudos com voluntários demonstraram que o efeito do **lamotrigina** sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com **lamotrigina,** eventos adversos de características neurológicas, como vertigem e diplopia, têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com **lamotrigina** antes de dirigir e operar maquinas.
Como existe uma variação individual em resposta a todas as terapias com drogas antiepilépticas, o paciente deve consultar seu médico especificamente sobre a questão de dirigir e a epilepsia.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A uridina 5'-difosfo (UDP)-glicuronil transferase (UGTs) foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Fármacos que induzem ou inibem a glicuronidação podem, portanto, afetar o *clearance* aparente da lamotrigina. Indutores fortes ou moderados da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), também conhecidos por induzir a UGTs, podem aumentar o metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina cause indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas citocromo P450. A lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Os fármacos que demonstraram ter um impacto clinicamente relevante na concentração da lamotrigina são descritos na Tabela 1. A orientação posológica específica para esses fármacos é fornecida na seção Posologia e Modo de Usar. Além disso, a Tabela 1 lista os medicamentos que demonstraram ter pouco ou nenhum efeito na concentração de lamotrigina. Geralmente, não se espera que a administração concomitante de tais medicamentos resulte em nenhum impacto clínico. No entanto, deve-se considerar pacientes cuja epilepsia é especialmente sensível a flutuações nas concentrações de lamotrigina.

Tabela 1: Efeito de drogas na concentração da lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar):

Drogas que aumentam a concentração da lamotrigina	Drogas que reduzem a concentração da lamotrigina	Drogas que têm pouco ou nenhum efeito na concentração da lamotrigina
		lítio
		bupropiona
	carbamazepina	olanzapina
	fenitoína	oxcarbazepina
	primidona	felbamato

Valproato	fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* Associação de etinilestradiol/levonorgestrel*	gapabentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripripazol lacosamida perampanel paracetamol

*Para orientações de dosagem, ver Posologia e Modo de Usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais, adicionalmente para mulheres tomando contraceptivos orais ver também Advertências e Precauções – Contraceptivos hormonais.

Interações envolvendo drogas antiepilépticas - DAEs (ver Posologia e Modo de Usar)

O valproato, que inibe a glicuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes.

Alguns DAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), que induzem as enzimas do citocromo P450, também induzem as UGTs e, portanto, aumentam o metabolismo da lamotrigina. Há relatos de eventos em nível do sistema nervoso central – incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas - em pacientes recebendo carbamazepina após a introdução de lamotrigina. Esses eventos são normalmente resolvidos quando a dose de carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante estudo com oxcarbazepina e lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada.

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200 mg de lamotrigina e 1.200 mg de oxcarbazepina, observou-se que a oxcarbazepina não altera o metabolismo da lamotrigina e a lamotrigina não altera o metabolismo da oxcarbazepina.

Em estudo com voluntários sadios, a coadministração de felbamato (1.200 mg, duas vezes ao dia) e lamotrigina (100 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) não demonstrou ter efeitos clínicos relevantes na farmacocinética da lamotrigina.

Baseado nas análises retrospectivas dos níveis plasmáticos em pacientes que recebiam lamotrigina isolado ou juntamente com gabapentina, o clearance da lamotrigina não pareceu ser alterado pela gabapentina.

Interações potenciais entre levetiracetam e lamotrigina foram pesquisadas avaliando-se as concentrações séricas de ambos agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam, e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina.

O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com pregabalina (200 mg, três vezes ao dia). Não existem interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina.

O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina, enquanto foi observado aumento de 15% nas concentrações de topiramato.

Em estudo com pacientes com epilepsia, a coadministração de zonisamida (200 a 400 mg/dia) com lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina.

Em estudo placebo-controlado, com pacientes no início de crises convulsivas parciais, a concentração plasmática da lamotrigina não foi afetada pelo uso concomitante de lacosomida (200, 400 ou 600 mg/dia).

Em uma análise conjunta de dados de três estudos clínicos placebo-controlado que investigavam o perampanel em terapia combinada em pacientes com início de crises convulsivas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, a maior dose de perampanel avaliada (12 mg/dia) aumentou o clearance da lamotrigina em menos de 10%.

Apesar de terem sido reportadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos in vitro indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver Posologia e Modo de Usar)

A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina.

Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e houve somente um leve aumento na área sob a curva (AUC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina.

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima (Cmáx) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina.

Doses múltiplas orais de lamotrigina (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1(um) de 20, quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando lamotrigina foi administrado isoladamente.
Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (> / = 100 mg/dia), doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg / dia para uma dose alvo de 30 mg / dia ao longo de um período de 7 dias e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na Cmáx e AUC da lamotrigina foi observada.
Experimentos de inibição in vitro indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetada pela coincubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microssoma hepático humano, sugeriram que a lamotrigina não reduz o clearance das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos in vitro também sugerem que é improvável que o clearance da lamotrigina seja afetado pela clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona.

Interações com contraceptivos hormonais
Efeito de contraceptivos hormonais na famacocinética da lamotrigina:
Em um estudo com 16 voluntárias, verificou-se que o uso de contraceptivo contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel associados causou aumento no *clearance* oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (AUC) e Cmáx, respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem contraceptivo), com concentrações pré-dose ao final da semana de medicação inativa sendo, em média, aproximadamente duas vezes mais altas que durante a coterapia (ver Posologia e Modo de Usar - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais; e Advertências e Precauções– Contraceptivos hormonais).
Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos hormonais:
Em um estudo com 16 voluntárias, a dose de equilíbrio de 300 mg de lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol na medicação associada. Um modesto aumento no *clearance* oral do componente levonorgestrel foi observado, resultando numa redução média de 19% e 12% na área sob a curva (AUC) e Cmáx do levonorgestrel, respectivamente. Medidas das concentrações séricas de FSH, LH e estradiol durante o estudo indicaram certa perda da supressão da atividade hormonal ovariana em algumas mulheres, embora a medida da progesterona sérica tenha indicado que não houve evidência hormonal de ovulação em nenhuma das 16 voluntárias. O impacto do modesto aumento do *clearance* do levonorgestrel e das alterações das concentrações séricas de FSH e LH na atividade ovulatória é desconhecido (ver Advertências e Precauções). O efeito de doses diferentes de 300 mg/dia de lamotrigina não foi estudado, e estudos com outras formulações hormonais femininas não foram conduzidos.

Interações envolvendo outras medicações:
Em um estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que a rifampicina aumentou o *clearance* e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e indutores de glicuronidação competitivos (ver Posologia e Modo de Usar).
Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para lamotrigina e indutores da glicuronidação deve ser considerado. (ver Posologia e Modo de Usar).
Em um estudo com voluntários adultos sadios, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) reduziu a área sob a curva (AUC) e a Cmáx de Lamictal® (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (ver Posologia e Modo de Usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais).
Em um estudo em voluntários adultos saudáveis, paracetamol 1g (quatro vezes ao dia) reduz a área sob a curva (AUC) e a Cmáx de Lamictal® até uma média de 20% e 25%, respectivamente.

Os dados da avaliação in vitro do efeito da lamotrigina no OCT 2 demonstram que lamotrigina, mas não o metabótito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT 2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor de OCT 2, com valor IC50 de 53,8 μM (ver Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C).
O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspectos físicos / características organolépticas
Comprimidos 25mg: O comprimido de **lamotrigina** é branco a quase branco, forma arredondada, biconvexo, borda chanfrada, não revestido, plano em um dos lados e seccionado do outro, na secção está gravado "ZC" em um lado e "79" do outro.
Comprimidos 50mg: O comprimido de **lamotrigina** é branco a quase branco, forma arredondada, biconvexo, borda chanfrada, não revestido, plano em um dos lados e seccionado do outro, na secção está gravado "ZC" em um lado e "65" do outro.
Comprimidos 100mg: O comprimido de **lamotrigina** é branco a quase branco, forma arredondada, biconvexo, borda chanfrada, não revestido, plano em um dos lados e seccionado do outro, na secção está gravado "ZC" em um lado e "80" do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lamotrigina deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo de água.
Os comprimidos não devem ser mastigados nem partidos. Se uma dose calculada de lamotrigina (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Reintrodução da terapia
Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com **lamotrigina,** em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que ha sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento de **lamotrigina** (ver Precauções e advertências). Quanto maior o intervalo entre o uso prévio e a reintrodução, maior o cuidado que se deve tomar no escalonamento da dose de manutenção. Quando este intervalo exceder cinco meias-vidas (ver Propriedades farmacocinéticas), **lamotrigina** deve ser escalonado a dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.
Recomenda-se que **lamotrigina** não seja reiniciado em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com **lamotrigina,** a menos que o potencial beneficio ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia
Quando drogas antiepiléticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com **lamotrigina** ou quando outra droga antiepilética (DAE) e adicionada ao regime de tratamento contendo lamotrigina, deve-se considerar os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (ver Interações medicamentosas).

Dose em monoterapia
Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:
A dose inicial de **lamotrigina** em monoterapia e de 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg, a cada uma a duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção para se alcançar uma resposta ideal e de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 500 mg/dia de **lamotrigina** para alcançar a resposta desejada.
Por conta do risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver Advertências e Precauções).

Dose em terapia combinada

Adultos e crianças acima de 12 anos:
Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de **lamotrigina** deve ser de 25 mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50 mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas.
Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver Interações medicamentosas) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de **lamotrigina** é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos por 100 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas.
A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima e de 200-400 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas.
Alguns pacientes podem necessitar de até 700 mg/dia de **lamotrigina** para alcançar a resposta desejada.
Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações medicamentosas), a dose inicial de **lamotrigina** e 25 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima e de 100-200 mg /dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Tabela 2 – Regime de tratamento recomendado em epilepsia para adultos e maiores de 12 anos

	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção
Monoterapia	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada com valproato independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante	12,5 mg (25 mg administrados em dias alternados)	25 mg (uma vez ao dia)	100-200mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 25-50 mg a cada 1-2 semanas.

Terapia combinada sem valproato	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações medicamentosas)	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
	Esse regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbitona primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina	50 mg (uma vez ao dia)	100 mg (duas doses fracionadas)	200-400 mg (duas doses fracionadas) Para se atingir a manutenção, as doses podem ser aumentadas até 100 mg a cada 1-2 semanas.
Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato.				

Face ao risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver Advertências e Precauções).

Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais

Mulheres tomando contraceptivos hormonais
- Iniciando o tratamento com **lamotrigina** em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:
Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o *clearance* da lamotrigina (ver Precauções e advertências e Interações medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de **lamotrigina** deve ser necessário com base somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada a valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de **Lamotrigina** ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

- Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de **lamotrigina** e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de **lamotrigina** para valores duas vezes maiores (ver Advertências e Precauções e Interações medicamentosas). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, a dose de lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100 mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores.

- Interrompendo o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de **lamotrigina** e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de **lamotrigina** para valores até 50% menores (ver o item Advertências e Precauções e Interações medicamentosas). É recomendado que seja feita a redução gradual da dose diária de lamotrigina de até 50 a 100 mg a cada semana (não excedendo 25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário.

Administração com atazanavir/ritonavir
Apesar de atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver Interações medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de **lamotrigina** deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da

glicuronidação da lamotrigina, ou de l**amotrigina** ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.
Em pacientes que ja tomam doses de manutenção de **lamotrigina** e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de **lamotrigina** se atazanavir/ritonavir forem utilizados ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

Idosos (acima de 65 anos de idade)
Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

Insuficiência hepática
As doses iniciais de escalonamento e manutenção devem ser geralmente reduzidas em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* grau B) e em 75% na insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica.

Insuficiência renal
Deve-se ter cautela ao administrar lamotrigina a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa (ver Advertências e Precauções). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas, ver Propriedades farmacocinéticas em Características Farmacológicas.

9- REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia estão decsritas abaixo. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização estão incluídas na seção Dados Pós-Comercialização. Todas as seções devem ser consultadas ao considerar o perfil de segurança global de lamotrigina. Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (> 1/10.000 e <1/1.000), muito raras (<1/10.000).

Epilepsia
As reações adversas a seguir foram identificadas durante estudos clínicos para epilepsia e devem ser consideradas junto às observadas nos dados de pós-comercialização para um perfil de segurança global de lamotrigina:

Reações muito comuns (>1/10):
- dor de cabeça, exantema cutâneo[1].

Reações comuns (>1/100 e <1/10):
- agressividade, irritabilidade, fadiga, sonolência, insônia, tontura, tremor, náusea, vômito, diarreia.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):
- ataxia, diplopia, visão turva.

Reações raras (> 1/10.000 e <1000):
- Síndrome de Stevens-Johnson[1], nistagmo.

Reações muito raras (<1/10.000):
- necrólise epidérmica tóxica[1]
- anormalidades hematológicas[2] (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica,
agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade[3]
- Síndrome de hipersensibilidade[3] (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos)
- tiques, alucinações, confusão
- testes de função hepática aumentados, disfunção hepática[4], insuficiência hepática
- reações semelhantes ao lúpus
- nefrite tubulointersticial[5]

[1]Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (rashs cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver Advertências e Precauções).
Raramente, foram observados exantemas cutâneos graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Embora na maioria dos casos ocorra pronta recuperação com a suspensão da droga, alguns pacientes experimentam déficit de cicatrização irreversível e, em alguns raros casos, evoluem para o óbito (ver Advertências e Precauções).
O risco de exantema global parece estar associado com:
- altas doses iniciais de lamotrigina;
- doses que excedam o escalonamento de doses recomendado na terapia com lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar);
- uso concomitante de valproato (ver Posologia e Modo de Usar).
Exantema tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos[3] (ver Advertências e Precauções)
[2]Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas a DRESS/síndrome de hipersensibilidade[3] (ver Advertências e Precauções)
[3]Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associado a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos.
É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.
[4]A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.
[5]Pode ocorrer em associação com uveite.

Dados pós-comercialização
Esta seção inclui as reações adversas identificadas durante vigilância pós-comercialização. Estas devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para um perfil de segurança global de lamotrigina.

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito
Reações comuns (>1/100 e <1/10): nistagmo, tremor, insônia, diarreia
Reações raras (> 1/10.000 e <1/1000): alopecia, meningite asséptica (ver Advertências e Precauções), conjuntivite
Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson[5], efeitos extrapiramidais[5], coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfoistiocitose hemofagocítica (ver Advertências e Precauções), hipogamaglobulinemia.

[5]Foi relatado que a lamotrigina pode piorar os sintomas parkinsonianos em pacientes com doença de Parkinson pré-existente. Há relatos isolados de efeitos extrapiramidais e coreoatetose em pacientes sem esta predisposição.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10- SUPERDOSE

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A superdose resultou em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração no nível de consciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observada em pacientes em overdose.

Tratamento: no caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.

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

DIZERES LEGAIS:

Nº de Registro M.S. 1.5651.0080
Farmacêutica Responsável: Letícia Azadinho Amorim
CRF-RJ nº 18465

Fabricado por:
CADILA HEALTHCARE LIMITED.
Sarkhej-Bavla N.H. N° 8 A – Moraiya,
Tal: Sanand, Ahmedabad
382 210 – Índia

Registrado por:
Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda
Av. das Américas nº 3434 – BL 07 – salas 502 e 503 – Barra da Tijuca – Rio de Janeiro/RJ
CEP: 22.640-102
CNPJ: 05.254.971/0001-81

Importado por:
Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda
Portal de Jacaraípe - SERRA/ES
CNPJ: 05.254.971/0011-53

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 282 11 27
www.zydusbrasil.com



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 13/01/2022.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**No. Expediente**	**Assunto**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/10/2019	2637273198	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	N/A	VP/VPS	Todas
16/07/2020	2361392201	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	Todas
24/04/2021	1573160210	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	Todas
24/03/2022	N/A	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	Todas

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:	**67.729.178/0004-91**	DUNS®:	**901788735**
Razão Social:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**		
Nome Fantasia:			
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**18/09/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Demais**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**
Ocorrências Impeditivas indiretas:	**Nada Consta**
Vínculo com "Serviço Público":	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	**05/07/2023**
FGTS	Validade:	**05/02/2023**
Trabalhista **(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**10/07/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**05/02/2023**
Receita Municipal	Validade:	**06/03/2023**

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **30/04/2023**

CPF: 634.441.942-34 Nome: IVANIR BARREIRA DE JESUS
Ass: _____

FILTROS APLICADOS:

CPF / CNPJ sancionado: 67.729.178/0004-91

LIMPAR

Data da consulta: 16/01/2023 12:08:01
Data da última atualização: 01/2023 (Diário Oficial da União - CEAF) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CNEP) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CEIS) , 01/2023 (Sistema Integrado de Administração Financeira do Governo Federal (SIAFI) - CEPIM) , 01/2023 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - Acordos de Leniência)

DETALHAR	CADASTRO	CNPJ/CPF SANCIONADO	NOME SANCIONADO	UF SANCIONADO	ÓRGÃO/ENTIDADE SANCIONADORA	CATEGORIA SANÇÃO	DATA DE PUBLICAÇÃO DA SANÇÃO	VALOR DA MULTA	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 **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**, inscrita no **CNPJ 67.729.178/0004-91.**

Esta Certidão tem validade de **30 (trinta) dias.**
Emitida em **16/01/2023 às 12:09:00 horas** (Data e Hora de Porto Velho/RO)
Código de Controle: **92CF-AB99-3B8C-4F72-927B-4911-BB49-17C4**

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

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (16/01/2023 às 13:09) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 67.729.178/0004-91.

A condenação por atos de improbidade 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 63C5.76B3.118D.3363 no seguinte endereço: 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 NEGATIVA DE DÉBITOS RELATIVOS AOS TRIBUTOS FEDERAIS E À DÍVIDA ATIVA DA UNIÃO

Nome: COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
CNPJ: 67.729.178/0001-49

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

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

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

Certidão emitida gratuitamente com base na Portaria Conjunta RFB/PGFN nº 1.751, de 2/10/2014.
Emitida às 16:37:24 do dia 23/08/2022 <hora e data de Brasília>.
Válida até 19/02/2023.
Código de controle da certidão: **9FCB.A8CB.6169.3094**
Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

PROCURADORIA GERAL DO ESTADO

Procuradoria da Dívida Ativa

Certidão Negativa de Débitos Tributários
da
Dívida Ativa do Estado de São Paulo

CNPJ Base: 67.729.178

Ressalvado o direito de a Fazenda do Estado de São Paulo cobrar ou inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade da pessoa jurídica/física acima identificada que vierem a ser apuradas, é certificado que:

não constam débitos inscritos em Dívida Ativa de responsabilidade do Interessado(a).

Tratando-se de CRDA emitida para pessoa jurídica, a pesquisa na base de dados é feita por meio do CNPJ Base, de modo que a certidão negativa abrange todos os estabelecimentos do contribuinte, cuja raiz do CNPJ seja aquela acima informada.

Certidão nº	41654960	Folha 1 de 1
Data e hora da emissão	06/12/2022 10:11:22	(hora de Brasília)
Validade	30 (TRINTA) dias, contados da emissão.	

Certidão emitida nos termos da Resolução Conjunta SF-PGE nº 2, de 9 de maio de 2013.

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.
A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade no sítio **http://www.dividaativa.pge.sp.gov.br**

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DA FAZENDA
COORDENADORIA DA ADMINISTRAÇÃO TRIBUTÁRIA

SITUAÇÃO DO CONTRIBUINTE

Razão Social:	COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA				
Inscrição Estadual:	395.060.142.110	CNPJ:	67729178000491	DRT:	DRT-16 - JUNDIAÍ
Início das Atividades da I.E:	08/12/2016	Situação do Estabelecimento:	Ativo	Posto Fiscal:	PF-12 - MOGI GUAÇU
Fim das Atividades da I.E:		Substituição Tributária:	Sim	CNAE:	46.44-3/01
Situação da I.E:	Atual	Regime Atual:	NORMAL - REGIME PERIÓDICO DE APURAÇÃO		

Parcelamento

Não Existem Parcelamentos Para a Inscrição Estadual Informada

Débitos não inscritos

Não há débitos não inscritos para o contribuinte.

Ocorrências nas Declarações

Não há pendências nas declarações para o contribuinte.

Secretaria da Fazenda e Planejamento do Estado de São Paulo

Débitos Tributários Não Inscritos na Dívida Ativa do Estado de São Paulo

CNPJ: 67.729.178/0004-91

Ressalvado o direito da Secretaria da Fazenda e Planejamento do Estado de São Paulo de apurar débitos de responsabilidade da pessoa jurídica acima identificada, é certificado que **não constam débitos** declarados ou apurados pendentes de inscrição na Dívida Ativa de responsabilidade do estabelecimento matriz/filial acima identificado.

Certidão nº	22120096669-20
Data e hora da emissão	06/12/2022 10:22:25
Validade	6 (seis) meses, contados da data de sua expedição.

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade no sítio **www.pfe.fazenda.sp.gov.br**

Prefeitura do Município de Jaguariúna

ESTADO DE SÃO PAULO
CNPJ/MF: 46.410.866/0001-71 Site: www.jaguariuna.sp.gov.br

SECRETARIA DE ADMINISTRAÇÃO E FINANÇAS
DEPARTAMENTO DE FISCALIZAÇÃO TRIBUTÁRIA

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS MOBILIÁRIOS

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**
CNPJ:	**67.729.178/0004-91**
Inscrição Municipal:	**550516029**
Endereço:	**PÇA EMILIO MARCONATO 1000 GALPAO 22 - JARDIM PRIMAVERA Jaguariúna-SP CEP: 13.916-074**

É certificado que, revendo os arquivos do Departamento de Fiscalização Tributária, verificou-se não constar débitos, até a presente data, referentes ao mobiliário acima.

Ressalva-se à Fazenda Pública Municipal o direito de constituir novos créditos incidentes sobre o contribuinte acima identificado e que, porventura, venham a ser apurados posteriormente à emissão da presente Certidão, ressalvando-se mais o direito de consolidar a este, os possíveis débitos vinculados a outros contribuintes em decorrência da desatualização dos dados cadastrais.

Por ser verdade, firma-se a presente CERTIDÃO para que se produzam seus jurídicos e legais efeitos.

Esta Certidão abrange somente o Mobiliário acima identificado.

Validade: 90 (noventa) dias, contados da emissão - conforme Decreto Nº 2.992 de 28 de dezembro de 2011.

O preço público para emissão da presente Certidão não foi cobrado conforme artigo 4° do Decreto Nº 4.248 de 01 de dezembro de 2020.

A aceitação desta Certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade pela Internet, através do endereço: validacertidao.jaguariuna.sp.gov.br

Jaguariúna, 08/12/2022 09:47:36

ATENÇÃO: Qualquer rasura tornará o presente documento NULO.

Código Verificador: 77F15C43F2190F50AE02

Prefeitura Municipal de Jaguariúna

SECRETARIA MUNICIPAL DE FAZENDA

VERIFICAÇÃO DE CERTIDÕES

Tipo: Validação de certidões
Certidão: Documento Válido
Verificador: 77F15C43F2190F50AE02
Nome: COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
Documento: CNPJ - 67.729.178/0004-91
Emitida em: 08/12/2022 09:47:36
Destinação:

Prefeitura do Município de Jaguariúna

Rua José Alves Guedes, nº551 - Centro - 13910-021 - (19) 3867-5490
Secretaria de Administração e Finanças
Departamento de Tributos

CERTIDÃO nº 514/2022

NEGATIVA DE INSCRIÇÃO E DÉBITOS IMOBILIÁRIOS

Emitida pelo Departamento de Tributos

Certifico, atendendo o processo administrativo nº 21241/2022, revendo os apontamentos deste protocolizado e os arquivos desta repartição, que COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA CNPJ 67.729.178/0004-91 não consta como proprietária e/ou compromissária de imóvel urbano neste município, consequentemente nada deve, até a presente data, relativamente a débitos tributários e não tributários

Ressalva-se à Fazenda Pública Municipal, exigir o recolhimento de débitos, tributários ou não, que venham a ser apurados, ou que se verifiquem a qualquer tempo, inclusive posteriormente à emissão da presente Certidão.

Esta certidão abrange somente o contribuinte especificado e **não inclui débitos de Tarifa de Água e Esgoto não inscritos em dívida ativa até a presente data.**

Por ser verdade, firma-se a presente CERTIDÃO para que se produzam seus jurídicos e legais efeitos.

Certifico finalmente, que a presente certidão tem validade de 90 (noventa dias) a contar da data da expedição, de conformidade com o Decreto nº 2.992, de 28 de dezembro de 2011.

É o que me cumpre certificar, em virtude do pedido feito.

Prefeitura do Município de Jaguariúna, aos 06 de dezembro de 2022

Elisa Teresa Monteiro
Diretora do Departamento de Tributos

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 08/12/2022 14:04:06 que o documento de hash (SHA-256) ddf604fca602191839ffba20a3fc60338eb1ffc79d67cce08607688eb8a81136 foi validado em 08/12/2022 13:56:11 através da transação blockchain 0x51ab40f500ab8c150a90dde5df28e96916ef5000d0cc17e0a388dc39e1f81e58 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 99344)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **ddf604fca602191839ffba20a3fc60338eb1ffc79d67cce08607688eb8a81136** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **99344** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"CERTIDAO IMOBILIARIA 06.12.22"**, cujo assunto é descrito como **"CERTIDAO IMOBILIARIA 06.12.22"**, faz prova de que em **08/12/2022 13:56:07**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **08/12/2022 13:57:18** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x51ab40f500ab8c150a90dde5df28e96916ef5000d0cc17e0a388dc39e1f81e58**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

Prefeitura do Município de Jaguariúna
Rua José Alves Guedes, nº551 - Centro - 13910-021 - (19) 3867-5490
Secretaria de Administração e Finanças
Departamento de Tributos

CERTIDÃO Nº 515/2022

NEGATIVA DE INSCRIÇÃO NA DIVIDA ATIVA

Emitida pelo Departamento de Tributos

Certifico, atendendo ao processo administrativo n.º21241/2022, que, revendo os apontamentos deste protocolizado e dos arquivos desta repartição, deles, verificou que COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA, CNPJ 67.729.178/0004-91, inscrita no cadastro fiscal mobiliário sob n.º 550.516.029, até a presente data, não consta inscrita nos arquivos da dívida ativa do Município.

Certifico ainda, que fica ressalvado o direito da Fazenda Municipal, na cobrança de débitos provenientes de impostos, taxas e multas que venham a ser apurados, ou que se verifiquem a qualquer tempo, inclusive em relação aos tributos e períodos referidos nesta Certidão.

Certifico finalmente, que a presente certidão tem validade de 90 (noventa dias) a contar da data da expedição, de conformidade com o Decreto nº 2.992, de 28 de dezembro de 2011. É o que me cumpre certificar, em virtude do pedido feito.

Prefeitura do Município de Jaguariúna, aos 06 de dezembro de 2022.

Elisa Teresa Monteiro

Diretora do Departamento de Tributos

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 08/12/2022 14:04:59 que o documento de hash (SHA-256) 74a97a5dc63822df73945b48174f28399f0e367ee460d1473d475b54a42d7e53 foi validado em 08/12/2022 13:55:35 através da transação blockchain 0x2bb899328c9c49e022d664afaf52a81437daecb068fc62d55dc8580ac72ce915 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 99342)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **74a97a5dc63822df73945b48174f28399f0e367ee460d1473d475b54a42d7e53** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **99342** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"CERTIDAO DIVIDA ATIVA 06.12.22"**, cujo assunto é descrito como **"CERTIDAO DIVIDA ATIVA 06.12.22"**, faz prova de que em **08/12/2022 13:55:29**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **08/12/2022 14:04:52** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x2bb899328c9c49e022d664afaf52a81437daecb068fc62d55dc8580ac72ce915**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

Voltar Imprimir

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

Inscrição: 67.729.178/0004-91
Razão Social: COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
Endereço: PC EMILIO MARCONATO 1000 GALPAO G22 / NUCLEO RESIDENCIAL / JAGUARIUNA / SP / 13916-074

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 Servico - 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: 30/11/2022 a 29/12/2022

Certificação Número: 2022113001252746295923

Informação obtida em 02/12/2022 14:21:07

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	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
67.729.178/0004-91 **FILIAL**		**18/12/2008**

NOME EMPRESARIAL
COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA)	PORTE
********	**DEMAIS**

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL
46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos
46.64-8-00 - Comércio atacadista de máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico-hospitalar; partes e peças
46.46-0-01 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
46.49-4-08 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar
46.46-0-02 - Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal
46.37-1-99 - Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
PC EMILIO MARCONATO	**1000**	**GALPAO22**

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
13.916-074	**NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF**	**JAGUARIUNA**	**SP**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
LILIAN.RIBEIRO@RIOCLARENSE.COM.BR	**(19) 3522-5800**

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**18/12/2008**

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 **02/12/2022** às **12:45:18** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA (MATRIZ E FILIAIS)
CNPJ: 67.729.178/0004-91
Certidão nº: 33588847/2022
Expedição: 05/10/2022, às 12:22:44
Validade: 03/04/2023 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **67.729.178/0004-91, NÃO CONSTA** como inadimplente no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.
Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.º 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022.
Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.
No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.
A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (http://www.tst.jus.br).
Certidão emitida gratuitamente.

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

PODER JUDICIÁRIO

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO

CERTIDÃO ESTADUAL DE DISTRIBUIÇÕES CÍVEIS

CERTIDÃO Nº: 2246899 **FOLHA: 1/1**

A autenticidade desta certidão poderá ser confirmada pela internet no site do Tribunal de Justiça.

A Diretoria de Serviço Técnico de Informações Cíveis do(a) Comarca de São Paulo - Capital, no uso de suas atribuições legais,

CERTIFICA E DÁ FÉ que, pesquisando os registros de distribuições de **PEDIDOS DE FALÊNCIA, CONCORDATAS, RECUPERAÇÕES JUDICIAIS E EXTRAJUDICIAIS**, anteriores a 05/12/2022, verificou **NADA CONSTAR** como réu/requerido/interessado em nome de: **********

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA, CNPJ: 67.729.178/0004-91, conforme indicação constante do pedido de certidão.**********

Esta certidão não aponta ordinariamente os processos em que a pessoa cujo nome foi pesquisado figura como autor (a). São apontados os feitos com situação em tramitação já cadastrados no sistema informatizado referentes a todas as Comarcas/Foros Regionais e Distritais do Estado de São Paulo.

A data de informatização de cada Comarca/Foro pode ser verificada no Comunicado SPI nº 22/2019.

Esta certidão considera os feitos distribuídos na 1ª Instância, mesmo que estejam em Grau de Recurso.

Não existe conexão com qualquer outra base de dados de instituição pública ou com a Receita Federal que verifique a identidade do NOME/RAZÃO SOCIAL com o CPF/CNPJ. A conferência dos dados pessoais fornecidos pelo pesquisado é de responsabilidade exclusiva do destinatário da certidão.

A certidão em nome de pessoa jurídica considera os processos referentes à matriz e às filiais e poderá apontar feitos de homônimos não qualificados com tipos empresariais diferentes do nome indicado na certidão (EIRELI, S/C, S/S, EPP, ME, MEI, LTDA).

Esta certidão só tem validade mediante assinatura digital.

Esta certidão é sem custas.

São Paulo, 6 de dezembro de 2022.

PEDIDO N°: *0062276665*

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 06/12/2022 10:38:19 que o documento de hash (SHA-256) 940ff40ed32c1ef3ecdc261b1f914dd9cb6f5498e648f0d12b11fdabb77c84ca foi validado em 06/12/2022 10:36:06 através da transação blockchain 0xb7ac5e08f893c9cd28925188c0726b00a7463cbfd4b55057937e4dd18f9b41fe e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 98656)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **940ff40ed32c1ef3ecdc261b1f914dd9cb6f5498e648f0d12b11fdabb77c84ca** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **98656** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"FALENCIA 06.12.22"**, cujo assunto é descrito como **"FALENCIA 06.12.22"**, faz prova de que em **06/12/2022 10:36:21**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **06/12/2022 10:38:11** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0xb7ac5e08f893c9cd28925188c0726b00a7463cbfd4b55057937e4dd18f9b41fe**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

PODER JUDICIÁRIO

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO

CERTIDÃO ESTADUAL DE DISTRIBUIÇÕES CÍVEIS

CERTIDÃO Nº: 2246863 **FOLHA: 1/1**

A autenticidade desta certidão poderá ser confirmada pela internet no site do Tribunal de Justiça.

A Diretoria de Serviço Técnico de Informações Cíveis do(a) Comarca de São Paulo - Capital, no uso de suas atribuições legais,

CERTIFICA E DÁ FÉ que, pesquisando os registros de distribuições de **PEDIDOS DE FALÊNCIA, CONCORDATAS, RECUPERAÇÕES JUDICIAIS E EXTRAJUDICIAIS**, anteriores a 05/12/2022, verificou **NADA CONSTAR** como réu/requerido/interessado em nome de: **********

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA, CNPJ: 67.729.178/0001-49, conforme indicação constante do pedido de certidão.**********

Esta certidão não aponta ordinariamente os processos em que a pessoa cujo nome foi pesquisado figura como autor (a). São apontados os feitos com situação em tramitação já cadastrados no sistema informatizado referentes a todas as Comarcas/Foros Regionais e Distritais do Estado de São Paulo.

A data de informatização de cada Comarca/Foro pode ser verificada no Comunicado SPI nº 22/2019.

Esta certidão considera os feitos distribuídos na 1ª Instância, mesmo que estejam em Grau de Recurso.

Não existe conexão com qualquer outra base de dados de instituição pública ou com a Receita Federal que verifique a identidade do NOME/RAZÃO SOCIAL com o CPF/CNPJ. A conferência dos dados pessoais fornecidos pelo pesquisado é de responsabilidade exclusiva do destinatário da certidão.

A certidão em nome de pessoa jurídica considera os processos referentes à matriz e às filiais e poderá apontar feitos de homônimos não qualificados com tipos empresariais diferentes do nome indicado na certidão (EIRELI, S/C, S/S, EPP, ME, MEI, LTDA).

Esta certidão só tem validade mediante assinatura digital.

Esta certidão é sem custas.

São Paulo, 6 de dezembro de 2022.

PEDIDO N°: *0062276631*

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 06/12/2022 10:39:56 que o documento de hash (SHA-256) 47046c530df43cac3d416b6ac9e1d8893d07b1394f913693700cc0a57643156a foi validado em 06/12/2022 10:37:39 através da transação blockchain 0x217990fb470e401da6131afb8b048ece4627b63b18d8903a70cb102bf64c98db e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 98658)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **47046c530df43cac3d416b6ac9e1d8893d07b1394f913693700cc0a57643156a** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **98658** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"FALENCIA 06.12.22 M"**, cujo assunto é descrito como **"FALENCIA 06.12.22 M"**, faz prova de que em **06/12/2022 10:37:33**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **06/12/2022 10:39:46** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x217990fb470e401da6131afb8b048ece4627b63b18d8903a70cb102bf64c98db**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA
ESTADO DE SÃO PAULO - BRASIL

PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA
SECRETARIA MUNICIPAL DE ADMINISTRAÇÃO

Limeira, 28 de fevereiro de 2020.

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Considerando o teor do processo Administrativo n° 8.652/**2020**, atestamos para os devidos fins, que a empresa **COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA**, situado na PC EMÍLIO MARCONATO, 1000, NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF, JAGUARIÚNA-SP, inscrito no CNPJ: **67.729.178/0004-91**, realizou a entrega dos produtos de forma satisfatória, dentro do período acordado, por tanto nada constando em nossos arquivos que desabone esta empresa, conforme itens abaixo.

ITEM/DESCRIÇÃO	QUANTIDADE	NOTA FISCAL	DATA DA EMISSÃO
ACIDO ACETILSALICILICO 100MG	400000 CP	1149854	30/04/2019
ACIDO ACETILSALICILICO 100MG	275000 CP	1187987	26/07/2019
ACIDO ACETILSALICILICO 100MG	225000 CP	1181441	11/07/2019
ACIDO ACETILSALICILICO 100MG	400000 CP	1176200	28/06/2019
ACIDO ACETILSALICILICO 100MG	400000 CP	1132076	20/03/2019
ACIDO TIOCTICO 600MG	1200 CP	1245766	06/01/2020
ACIDO TIOCTICO 600MG	1200 CP	1239536	11/12/2019
ACIDO TIOCTICO 600MG	1920 CP	1160426	26/05/2019
ACIDO TIOCTICO 600MG	480 CP	1157620	20/05/2019
ACIDO TIOCTICO 600MG	900 CP	1195001	13/08/2019
ACIDO TIOCTICO 600MG	1200 CP	1238034	06/12/2019
ACIDO TIOCTICO 600MG	2400 CP	1151954	07/05/2019
AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO	100000 CP	1245666	03/01/2020
AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO	200000 CP	1176200	28/06/2019
AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO	200000 CP	1134941	27/03/2019

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO	125000 CP	1181441	11/07/2019
AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO	200000 CP	1149854	30/04/2019
AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO	125000 CP	1187987	26/07/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	4500 FR	1185649	22/07/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	4250 FR	1105440	02/01/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	3000 FR	1142214	12/04/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	3000 FR	1151528	06/05/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	1774 FR	1189651	31/07/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	3000 FR	1159601	23/05/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	2726 FR	1190344	01/08/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	1500 FR	1240670	13/12/2019
AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62,	4250 FR	1105656	03/01/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	19987 CP	1193752	09/08/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	5 CP	1191358	05/08/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	9054 CP	1152207	07/05/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	19987 CP	1201505	30/08/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	18 CP	1152208	07/05/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	5 CP	1201506	30/08/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	75000 CP	1245666	03/01/2020
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	5 CP	1193753	09/08/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	18 CP	1146911	23/04/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	60000 CP	1146910	23/04/2019

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

ESTADO DE SÃO PAULO - BRASIL

AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	18 CP	1142215	12/04/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	20013 CP	1185649	22/07/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	60000 CP	1142214	12/04/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	19987 CP	1191357	05/08/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	50946 CP	1149649	29/04/2019
AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO	12 CP	1245667	03/01/2020
BETAMETASONA,ACETATO 3MG,FOSF DISSOD 3MG	750 AP	1181441	11/07/2019
BETAMETASONA,ACETATO 3MG,FOSF DISSOD 3MG	750 AP	1187987	26/07/2019
CANETA LANCETADORA	2 PC	1155687	15/05/2019
CARBAMAZEPINA 200MG	116000 CP	1176200	28/06/2019
CARBAMAZEPINA 200MG	117000 CP	1149854	30/04/2019
CARBAMAZEPINA 200MG	117000 CP	1134018	24/03/2019
CARBAMAZEPINA 200MG	100000 CP	1181441	11/07/2019
CARBAMAZEPINA 200MG	100000 CP	1187987	26/07/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	25000 CP	1184932	19/07/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	20000 CP	1172737	20/06/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	30000 CP	1203876	05/09/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	25000 CP	1173565	22/06/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	10000 CP	1145297	18/04/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	50000 CP	1203850	05/09/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	30000 CP	1203854	05/09/2019
CARBONATO DE LITIO 300MG	20000 CP	1134018	24/03/2019
CIANOCOBALAMINA (VIT.B12) 1000MCG	1850 AP	1105648	02/01/2019
CLOREXIDINA 0,2% 1000ML	108 FR	1169416	13/06/2019
CLOREXIDINA 0,2% 1000ML	120 L	1167506	10/06/2019
CLOREXIDINA 0,2% 1000ML	222 FR	1187681	25/07/2019
CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO	30000 CP	1134018	24/03/2019
CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO	30000 CP	1181441	11/07/2019
CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO	30000 CP	1176200	28/06/2019
CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO	30000 CP	1187987	26/07/2019

3

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

ESTADO DE SÃO PAULO - BRASIL

CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO	30000 CP	1153118	09/05/2019
COLETOR DE MAT PERFURO CORT 13 LTS	1500 PC	1187681	25/07/2019
COLETOR DE MAT PERFURO CORT 13 LTS	1500 PC	1167506	10/06/2019
COMPLEXO B + ASSOCIACOES	1176 FR	1105402	02/01/2019
COMPRESSA DE GAZE 13F EST. 7,5X7,5	18900 PC	1194389	12/08/2019
DEXTROCETAMINA 50MG/ML,CLORIDRATO 10ML	100 FA	1184254	17/07/2019
DIAZEPAM 10MG/2ML	12 AP	1203127	03/09/2019
DIAZEPAM 10MG/2ML	1500 AP	1203126	03/09/2019
DIPIRONA SODICA 500MG/ML 10ML	6000 FR	1246731	08/01/2020
DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML	7000 AP	1149649	29/04/2019
DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML	6000 AP	1187663	25/07/2019
DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML	6000 AP	1146910	23/04/2019
DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML	9000 AP	1245921	06/01/2020
DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML	6000 AP	1181404	11/07/2019
DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML	7000 AP	1137099	31/03/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	60000 CP	1245921	06/01/2020
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	15000 CP	1176271	28/06/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	15000 CP	1187663	25/07/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	15000 CP	1181404	11/07/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	15000 CP	1139797	08/04/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	15000 CP	1154706	13/05/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	30000 CP	1154836	14/05/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	30000 CP	1142214	12/04/2019
DOXAZOSINA 4MG, MESILATO	30000 CP	1154838	14/05/2019
ESTRIOL 1MG/G	200 TB	1137099	31/03/2019
ESTRIOL 1MG/G	200 TB	1148189	25/04/2019
ESTRIOL 1MG/G	200 TB	1181404	11/07/2019
ESTRIOL 1MG/G	200 TB	1149649	29/04/2019
ESTRIOL 1MG/G	200 TB	1187663	25/07/2019
ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	5000 CP	1142214	12/04/2019

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	5000 CP	1146198	22/04/2019
ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	12 CP	1142215	12/04/2019
ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	5000 CP	1149649	29/04/2019
ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	12 CP	1146199	22/04/2019
ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	12 CP	1149650	29/04/2019
ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	3000 CP	1245921	06/01/2020
ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG	24 CP	1245922	06/01/2020
FINASTERIDA 5MG	7980 CP	1176579	28/06/2019
FINASTERIDA 5MG	7020 CP	1176271	28/06/2019
FINASTERIDA 5MG	10 CP	1137100	31/03/2019
FINASTERIDA 5MG	15000 CP	1139797	08/04/2019
FINASTERIDA 5MG	60000 CP	1245921	06/01/2020
FINASTERIDA 5MG	35000 CP	1137099	31/03/2019
FINASTERIDA 5MG	30000 CP	1169597	13/06/2019
FINASTERIDA 5MG	10 CP	1154837	14/05/2019
FINASTERIDA 5MG	35000 CP	1154836	14/05/2019
FINASTERIDA 5MG	15000 CP	1154706	13/05/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	20 CA	1184929	19/07/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	300000 CA	1184928	19/07/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	40 CA	1187988	26/07/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	30 CA	1137022	31/03/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	290610 CA	1137021	31/03/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	9390 CP	1134018	24/03/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	299980 CA	1187987	26/07/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	300000 CA	1149854	30/04/2019
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	300020 CA	1184394	18/07/2019
FLUOXETINA 20MG,	20 CA	1149855	30/04/2019

3

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

CLORIDRATO			
FRALDA GERIATRICA EG	1470 PC	1122825	19/02/2019
FRALDA GERIATRICA EG	910 PC	1141504	10/04/2019
FRALDA GERIATRICA G	8 PC	1140127	08/04/2019
FRALDA GERIATRICA G	904 PC	1140126	08/04/2019
FRALDA GERIATRICA G	3680 PC	1139097	04/04/2019
FRALDA GERIATRICA G	1440 PC	1139109	05/04/2019
FRALDA GERIATRICA G	1280 PC	1140101	08/04/2019
FRALDA GERIATRICA JUVENIL	1100 PC	1124777	22/02/2019
FRALDA GERIATRICA M	900 PC	1124778	22/02/2019
FRALDA GERIATRICA P	1440 PC	1187148	24/07/2019
FRASCO PARA NUTRICAO ENTERAL 300ML	3690 FR	1123009	20/02/2019
FUROSEMIDA 40MG	167000 CP	1134941	27/03/2019
FUROSEMIDA 40MG	166000 CP	1176200	28/06/2019
FUROSEMIDA 40MG	100000 CP	1187663	25/07/2019
FUROSEMIDA 40MG	100000 CP	1181404	11/07/2019
FUROSEMIDA 40MG	167000 CP	1149854	30/04/2019
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	1000 FA	1149649	29/04/2019
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	1000 FA	1181404	11/07/2019
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	1000 FA	1187663	25/07/2019
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	2000 FA	1245921	06/01/2020
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	1000 FA	1146910	23/04/2019
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	1000 FA	1137099	31/03/2019
LACTULOSE 667MG/ML	200 FR	1151853	06/05/2019
LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO	150 FA	1137099	31/03/2019
LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO	200 FA	1146910	23/04/2019
LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO	200 FA	1245921	06/01/2020
LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO	150 FA	1149649	29/04/2019
MEPERIDINA 50MG/ML (PETIDINA), CLORIDRAT	300 AP	1187703	25/07/2019
MEPERIDINA 50MG/ML (PETIDINA), CLORIDRAT	300 AP	1181412	11/07/2019

3

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

METILDOPA 250MG	66000 CP	1176200	28/06/2019
METILDOPA 250MG	67000 CP	1149854	30/04/2019
METILDOPA 250MG	8000 CP	1134941	27/03/2019
METILDOPA 250MG	59000 CP	1134018	24/03/2019
METILDOPA 250MG	50000 CP	1245921	06/01/2020
METILDOPA 500MG	30000 CP	1150519	02/05/2019
METILDOPA 500MG	18000 CP	1185802	22/07/2019
METILDOPA 500MG	30000 CP	1131308	18/03/2019
METILDOPA 500MG	12000 CP	1176292	28/06/2019
METILDOPA 500MG	50000 CP	1245832	06/01/2020
METILDOPA 500MG	22500 CP	1187680	25/07/2019
METILDOPA 500MG	22500 CP	1184958	19/07/2019
MICONAZOL 20MG/G,NITRATO C/80GR	300 TB	1133526	23/03/2019
MICONAZOL 20MG/G,NITRATO C/80GR	300 TB	1176287	28/06/2019
MICONAZOL 20MG/G,NITRATO C/80GR	300 TB	1149385	29/04/2019
OLEO MINERAL	1000 FR	1196726	19/08/2019
OLEO MINERAL	500 FR	1201132	29/08/2019
OLEO MINERAL	1200 FR	1245921	06/01/2020
OLEO MINERAL	1400 FR	1167592	10/06/2019
OLEO MINERAL	500 FR	1207158	13/09/2019
OLEO MINERAL	600 FR	1179059	04/07/2019
OLEO MINERAL	2000 FR	1139596	08/04/2019
OLEO MINERAL	2000 FR	1167186	10/06/2019
PAPEL LENCOL 70CM X 50MTS BRANCO	2000 RO	1187681	25/07/2019
PAPEL LENCOL 70CM X 50MTS BRANCO	4000 RO	1167506	10/06/2019
PENICILINA G BENZATINA 1200.000UI S/DIL	3000 FA	1132076	20/03/2019
PENICILINA G BENZATINA 1200.000UI S/DIL	3000 FA	1149854	30/04/2019
PENICILINA G BENZATINA 1200.000UI S/DIL	3000 FA	1176200	28/06/2019
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	560 FR	1181404	11/07/2019
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	30 FR	1172984	21/06/2019
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	30 FR	1145777	20/04/2019
RANITIDINA	30 FR	1165782	06/06/2019

3

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

150MG/10ML,CLORIDRATO			
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	600 FR	1165781	06/06/2019
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	440 FR	1187663	25/07/2019
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	600 FR	1145776	20/04/2019
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	50 FR	1187664	25/07/2019
RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO	600 FR	1172983	21/06/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	8000 CA	1176292	28/06/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	9000 CA	1245832	06/01/2020
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	3504 CA	1181449	11/07/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	8000 CA	1150519	02/05/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	156 CA	1202511	02/09/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	4 CA	1176293	28/06/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	4 CA	1150520	02/05/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	7992 CA	1133909	24/03/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	3340 CA	1189357	30/07/2019
SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10	8 CA	1189358	30/07/2019
SOMATROPINA 15MG/1,5ML	20 PE	1157620	20/05/2019
SOMATROPINA 15MG/1,5ML	26 PE	1185675	22/07/2019
SOMATROPINA 15MG/1,5ML	20 PE	1149162	27/04/2019
SOMATROPINA 15MG/1,5ML	20 PE	1152564	08/05/2019
SOMATROPINA 15MG/1,5ML	20 PE	1155703	15/05/2019
SONDA URETRAL N.12	750 PC	1151661	06/05/2019
TIMOLOL 5,0MG,MALEATO	1000 FR	1201132	29/08/2019
TIMOLOL 5,0MG,MALEATO	1000 FR	1194652	12/08/2019
TIMOLOL 5,0MG,MALEATO	600 FR	1149649	29/04/2019
TIMOLOL 5,0MG,MALEATO	600 FR	1148840	26/04/2019
TIMOLOL 5,0MG,MALEATO	600 FR	1137099	31/03/2019
TOUCA SANFONADA	3000 PC	1187681	25/07/2019

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

ESTADO DE SÃO PAULO - BRASIL

TOUCA SANFONADA	3000 PC	1167506	10/06/2019
TOUCA SANFONADA	3000 PC	1241424	16/12/2019
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	400 FR	1245666	03/01/2020
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	350 FR	1137099	31/03/2019
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	300 FR	1146910	23/04/2019
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	400 FR	1187987	26/07/2019
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	400 FR	1181441	11/07/2019
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	350 FR	1149649	29/04/2019
VITAMINA B1 (MONONITRATO DE TIAMINA) 100	900 DR	1151954	07/05/2019
VITAMINA B1 (MONONITRATO DE TIAMINA) 100	900 DR	1157620	20/05/2019

LUIS FERNANDO FERRAZ
DIRETOR DE SUPRIMENTOS

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 04/02/2021 09:40:06 que o documento de hash (SHA-256) 91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911 foi validado em 04/02/2021 08:29:06 através da transação blockchain 0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15991)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **91dbce944fd296e0f3a9ce941a65dc7096a425a74706ffd2598ce653d7cc4911** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Matic Network, sob o identificador único denominado NID **15991** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"LIMEIRA 28.02.20"**, cujo assunto é descrito como **"LIMEIRA 28.02.20"**, faz prova de que em **04/02/2021 08:28:55**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **04/02/2021 09:15:11** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x2625f30fd68f74fd4fb0134258257abbb20979891317e5349ed78172a9af0947**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://explorer.matic.network/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº. 132/2019

ESTADO DE SÃO PAULO - BRASIL

PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 23.967/2018
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 201/2018
INTERESSADA: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA
EMPRESA DETENTORA DA ATA: COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA.

Aos três dias do mês de abril do ano de dois mil e dezenove, a **PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA**, inscrita no CNPJ sob o n° 45.132.495/0001-40, com sede à Rua Dr. Alberto Ferreira, nº. 179, Centro Limeira/SP, neste ato representada por seu Secretário Municipal de Saúde e Gestor do SUS, nos termos do Decreto Municipal nº. 159 de 28 de abril de 2017, o Sr. **VITOR SERGIO COUTO DOS SANTOS**, brasileiro, portador da Cédula de Identidade RG n° 25.535.535-X SSP/SP e do CPF nº. 231.650.657-72, domiciliado no Paço Municipal nesta cidade de Limeira/SP, doravante designada simplesmente **INTERESSADA**, e de outro lado a empresa, **COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA,** inscrita no CNPJ sob o n°. 67.729.178/0004-91, com sede na Praça Emílio Marconato, nº 1.000, galpão 22, Núcleo Residencial Doutor João Aldo Nassif, Jaguariúna/SP, neste ato representada por seu bastante procurador, o Sr. **MARCOS DA COSTA SANTOS**, brasileiro, portador da Cédula de Identidade RG n° 38.913.123-4 SSP/SP, inscrito no CPF sob o n° 438.630.998-50, domiciliado na Rua 11-A, nº 1.108, Vila Nova, Rio Claro, CEP 13.506-555, doravante designada **EMPRESA DETENTORA DA ATA**, nos termos do Decreto Municipal nº. 163 de 05 de julho de 2005 e alterações, Lei Federal nº. 8.666 de 21 de junho de 1993 e demais normas aplicáveis à espécie, resolvem **REGISTRAR OS PREÇOS**, em conformidade com a ata de julgamento constantes às folhas nº. **1617/1786** do processo epigrafado, consoante as seguintes cláusulas e condições:

I - DO OBJETO

Registro de Preços para **EVENTUAL AQUISIÇÃO DE MATERIAIS MÉDICO-HOSPITALARES PADRONIZADOS**, relacionados de acordo com as especificações técnicas e demais disposições do Anexo I do edital:

II - DOS PREÇOS

Pela aquisição dos objetos deste Instrumento, será pago o valor de:

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256) c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain 0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

Item	Descrição	Quant.	Unid.	Marca	Preço Unit. R$	Preço Total R$
24	Coletor de Material Perfurocortante 13 Litros, descartável resistente a perfurações, revestimento impermeabilizante, alça para transporte, tampa de segurança para dificultar violação após uso, com símbolo alerta de risco biológico registro no M.S.	5.000	Unid.	Astromed	2,45	12.250,00
68	Papel lençol hospitalar, absorvente, descartável, cor branca com dimensões de 70cm x 50m, embalados individualmente em rolo com registro no M.S.	10.000	Unid.	Medgauze	5,528	55.280,00
76	Seringa de plástico descartável de 3mL sem agulha, siliconizada, estéril, graduação nítida permanente, com ponta conectora tipo luer, êmbolo com pistão (borracha) deslizante, com dispositivo de segurança que atenda a NR 32. Embalada individualmente, contendo dados de identificação, procedência, nº de lote, validade e registro no M.S.	120.000	Unid.	BD	0,25	30.000,00
78	Solução de Digluconato de Clorexidina 0,2% - Aquoso - Frasco contendo 1 litro	1.000	Frasco	Indalabor	4,98	4.980,00
92	Touca descartável, cor branca, confeccionada em tnt (polipropileno) com elástico.	12.000	Unid.	Talge	0,046	552,00

Valor Total: R$ 103.062,00 (cento e três mil e sessenta e dois reais).

EMBALAGEM

Os produtos deverão ser embalados conforme praxe do fabricante, protegendo a integridade do material durante o transporte e estocagem, com indicação, em língua portuguesa, da quantidade e/ou peso líquido, bem como demais informações exigidas na legislação em vigor.

ENTREGA

A entrega dos materiais deverá ser feita no Almoxarifado da Prefeitura Municipal de Limeira, na Rua Dr. Alberto Ferreira, nº 179, Centro, Limeira /SP, no prazo abaixo estipulado:

Até **10 (dez) dias** contados da retirada da Nota de Empenho.

PRAZO DE VALIDADE DOS MATERIAIS

Os materiais devem ter prazo de validade de no mínimo 80% da validade máxima a partir da data de entrega.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain
0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

III - REAJUSTE DE PREÇOS

3.1 – Não haverá reajuste de preços.

3.2 – O preço unitário registrado poderá ser adequado com elevação ou redução de seu respectivo valor, pelo Departamento de Gestão de Suprimentos da Prefeitura Municipal de Limeira, em função da dinâmica de mercado, obedecendo a metodologia a seguir:

3.2.1 – Independentemente da solicitação da detentora da Ata de registro de Preços a Prefeitura Municipal de Limeira poderá, a qualquer tempo, rever o preço registrado, em decorrência de eventual redução daqueles praticados no mercado, cabendo ao órgão responsável convocar a detentora para estabelecer o novo valor.

3.2.2 – O preço registrado poderá ser majorado pela Prefeitura Municipal de Limeira mediante solicitação da detentora, desde que acompanhado de planilha de custo com documentos que comprovem a procedência do pedido.

3.3 – Os novos preços só serão válidos após sua publicação, retroagindo à data do pedido de adequação pela Detentora desta Ata de Registro de Preços, para efeito de pagamentos dos fornecimentos efetuados entre a data de tal pedido e a data de publicação do novo preço, ou ao momento de constatação de eventual redução para os mesmos fins.

3.4 – Fica ressalvada a possibilidade de alteração das condições contratuais, em face da superveniência de normas federais e municipais sobre a matéria.

IV – VALIDADE DA ATA DE REGISTRO DE PREÇOS

4.1 – O prazo de validade do Registro de Preços será de **12 (doze) meses improrrogáveis**, contados a **partir de 03 de abril de 2019 e a terminar em 02 de abril de 2020.**

V – DO PRAZO E LOCAL DE ENTREGA

5.1 – A aquisição, objeto deste **PREGÃO ELETRÔNICO**, deverá ser entregue, nos moldes do **Anexo I** do edital, em local e horário designados pela Secretaria Requisitante, em cada pedido de fornecimento, no prazo de **10 (dez) dias**.

5.2 O objeto da presente licitação será recebido **provisoriamente** em até **05 (cinco) dias úteis**, contados da data da entrega dos bens, no local indicado no pedido de compras, acompanhado da respectiva nota fiscal/fatura.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256) c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain 0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

5.3 Por ocasião da entrega, a Contratada deverá colher no comprovante respectivo a data, o nome, o cargo, a assinatura e o número do Registro Geral (RG), emitido pela Prefeitura Municipal de Limeira, do servidor do Contratante responsável pelo recebimento.

5.4 Constatadas irregularidades no objeto contratual, o Contratante poderá:

a) se disser respeito à especificação, rejeitá-lo no todo ou em parte, determinando sua substituição ou rescindindo a contratação, sem prejuízo das penalidades cabíveis;

a.1) na hipótese de substituição, a Contratada deverá fazê-la em conformidade com a indicação da Administração, no prazo máximo de **05 (cinco) dias**, contados da notificação por escrito, mantido o preço inicialmente contratado;

b) se disser respeito à diferença de quantidade ou de partes, determinar sua complementação ou rescindir a contratação, sem prejuízo das penalidades cabíveis;

b.1) na hipótese de complementação, a Contratada deverá fazê-la em conformidade com a indicação do Contratante, no prazo máximo de **05 (cinco) dias**, contados da notificação por escrito, mantido o preço inicialmente contratado.

5.5 O recebimento do objeto dar-se-á **definitivamente** no prazo de até **10 (dez) dias úteis** após o recebimento provisório, uma vez verificado o atendimento integral da quantidade e das especificações contratadas, mediante Termo de Recebimento Definitivo ou Recibo, firmado pelo servidor responsável.

VI - PAGAMENTO

6.1 - O pagamento do preço pactuado será efetuado em parcelas, de acordo com as contratações efetivamente realizadas pela Secretaria Requisitante, devendo a contratada emitir as respectivas faturas que, devidamente comprovadas e atestadas, sendo o prazo de pagamento de **10 (dez) dias fora a quinzena do ateste da nota fiscal** do objeto desta licitação.

6.2 - Na hipótese de existir nota de retificação e/ou nota suplementar de empenho, cópia(s) da(s) mesma(s) deverá(ão) acompanhar os demais documentos citados.

6.3 - Caso ocorra a necessidade de providências complementares por parte da contratada, a fluência do prazo de pagamento será interrompida, reiniciando-se a contagem a partir da data em que forem cumpridas.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain
0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

6.4 - A Detentora da Ata deverá apresentar, no ato da entrega da nota fiscal, a prova de quitação de débitos com o FGTS, INSS e CNDT correspondente ao mês de entrega, de acordo com o que preconizam o Art. 195, §3 da C.F; Art. 31 da Lei nº 8.212 de 24/07/91, Art. 2º da Lei nº 9.012 de 31/03/95 e Art. 71 da Lei nº 9032 de 24/04/95.

VII - OUTRAS OBRIGAÇÕES DA DETENTORA DA ATA

7.1 Fornecer o objeto deste certame, conforme solicitação, expedida pela Secretaria Requisitante, nos moldes do Anexo I, sem que isso implique acréscimo no preço constante da proposta;

7.2 A Prefeitura Municipal de Limeira não está obrigada a adquirir uma quantidade mínima do objeto, ficando ao seu exclusivo critério a definição da quantidade e do momento da aquisição.

VIII – OBRIGAÇÕES DA CONTRATANTE

8.1 A CONTRATANTE deverá assegurar à DETENTORA DA ATA condições para o regular cumprimento das obrigações desta última, inclusive realizando o pagamento pelo fornecimento na forma do ajustado entre as partes.

IX – PENALIDADES

9.1 Além das sanções previstas na Lei nº 10.520/02 e no capítulo IV da Lei Federal nº 8.666/93 e demais normas pertinentes, pelo descumprimento do ajuste, a DETENTORA da ATA sujeitar-se-á às sanções adiante especificadas, que serão aplicadas pelo **órgão gestor do contrato ou instrumento equivalente**.

9.2 As sanções são independentes e a aplicação de uma não exclui a das outras.

9.3 O prazo para pagamento de multas será de 5 (cinco) dias úteis a contar da intimação da empresa apenada. Não havendo pagamento pela empresa, o valor será inscrito como dívida ativa, sujeitando-se ao competente processo executivo.

9.3.1 O não-pagamento de multas no prazo previsto ensejará a inscrição do respectivo valor como dívida ativa, sujeitando-se a DETENTORA DA ATA ao processo judicial de execução.

9.3.2 Multa de 20% (vinte por cento) do valor estimado para contratação, em razão de injustificada não entrega da documentação nos prazos acordados ou recusa na assinatura da Ata de Registro de Preços ou na retirada da Nota de Empenho;

9.3.3 Multa de 0,33% (trinta e três centésimos por cento) por dia de atraso sobre a parcela do objeto, até o limite de 60(sessenta) dias.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain
0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

9.3.4 Multa de 10% (dez por cento) por inexecução parcial do instrumento contratual sobre o valor da correspondente parcela.

9.3.5 Multa de 20% (vinte por cento) por inexecução total do instrumento contratual sobre o valor.

9.3.6 Multa de 10% (dez por cento) sobre o valor da parcela que tenha problemas técnicos, mais multa de 0,33% (trinta e três centésimos por cento) ao dia enquanto os problemas técnicos não foram sanados, contadas da data em que a Administração tiver comunicado à empresa a irregularidade.

9.3.7 Multa de 10% (dez por cento), por descumprimento de quaisquer das obrigações decorrentes do ajuste, que não estejam previstas nos subitens acima, a qual incidirá sobre o valor do instrumento contratual.

9.3.8 Os atrasos por problemas técnicos que perdurarem por mais de 10 (dez) dias, serão considerados inexecução parcial para os efeitos das aplicações das penalidades.

9.3.9 Os atrasos superiores a 60 (sessenta) dias serão considerados inexecução total para efeito de aplicação de penalidade.

9.3.10 As penalidades serão aplicadas a critério da Administração e são independentes sendo que a aplicação de uma não exclui a das outras, quando cabíveis.

X - DISPOSIÇÕES GERAIS

10.1 A Administração Pública indica como **GESTOR** da presente ata de registro de preços o senhor **Vitor Sergio Couto dos Santos,** e como **FISCAL** responsável a senhora **Deise Karla A. S. Blanco**, que deverão acompanhar e fiscalizar o regular cumprimento dos termos ora dispostos.

10.2 Fica eleito o foro da comarca do município de Limeira – SP, para dirimir as eventuais controvérsias decorrentes do presente ajuste.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256) c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain 0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

10.3 E por estarem de acordo, as partes assinam a presente Ata de Registro de Preços em 04 (quatro) vias de igual teor.

Limeira, 03 de abril de 2019.

VITOR SERGIO COUTO DOS SANTOS
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
INTERESSADA

MARCOS DA COSTA SANTOS
COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA
EMPRESA DETENTORA DA ATA

COMERCIAL CIRÚRGICA
RIOCLARENSE LTDA
Marcos da Costa Santos
Documentação/ Licitação
RG: 38.913.123-4 CPF: 438.630.998-50

PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA
ESTADO DE SÃO PAULO - BRASIL

Testemunhas:

EVERTON OLIVEIRA FERREIRA
Diretor
Depto de Gestão Administrativa
Secretaria Municipal de Saúde

Valquencia Serralvo Perez
Coordenadoria de Expediente
Secretaria Municipal de Saúde

1. Nome:
RG nº.

2. Nome:
RG nº.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256) c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain 0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

TERMO DE CIÊNCIA E DE NOTIFICAÇÃO

Interessada: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA.
Empresa Detentora da Ata: COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA.
Objeto: EVENTUAL AQUISIÇÃO DE MATERIAIS MÉDICO-HOSPITALARES PADRONIZADOS.
Ata de Registro de Preços nº.: 132/2019

Pelo presente TERMO, nós, abaixo identificados:

1. Estamos CIENTES de que:

a) O ajuste acima referido estará sujeito a análise e julgamento pelo Tribunal de Contas do Estado de São Paulo, cujo trâmite processual ocorrerá pelo sistema eletrônico;

b) Poderemos ter acesso ao processo, tendo vista e extraindo cópias das manifestações de interesse, Despachos e Decisões, mediante regular cadastramento no Sistema de Processo Eletrônico, conforme dados abaixo indicados, em consonância com o estabelecido na Resolução nº 01/2011 do TCESP;

c) Além de disponíveis no processo eletrônico, todos os Despachos e Decisões que vierem a ser tomados, relativamente ao aludido processo, serão publicados no Diário Oficial do Estado, Caderno do Poder Legislativo, parte do Tribunal de Contas do Estado de São Paulo, em conformidade com o artigo 90 da Lei Complementar nº 709, de 14 de janeiro de 1993, iniciando-se, a partir de então, a contagem dos prazos processuais, conforme regras do Código de Processo Civil;

d) Qualquer alteração de endereço – residencial ou eletrônico – ou telefones de contato deverá ser comunicada pelo interessado, peticionando no processo.

2. Damo-nos por NOTIFICADOS para:

a) O acompanhamento dos atos do processo até seu julgamento final e consequente publicação;

b) Se for o caso e de nosso interesse, nos prazos e nas formas legais e regimentais, exercer o direito de defesa, interpor recursos e o que mais couber.

Limeira, 03 de abril de 2.019.

ESTADO DE SÃO PAULO - BRASIL

GESTOR DO ÓRGÃO/ENTIDADE:
Nome: Mario Celso Botion
Cargo: Prefeito Municipal
CPF: 016.083.028-14 **RG:** 8.456.508-1 SSP/SP
Data de Nascimento: 29/05/1960
Endereço residencial completo: Rua Antônio Custódio de Oliveira, nº 53, Apto 142, Vila Paraíso, Limeira/SP, CEP 13.480-749
E-mail institucional: josiane.pescarolli@limeira.sp.gov.br
E-mail pessoal: prefeitomariobotion@gmail.com
Telefone(s): (19) 3404-9789
Assinatura: Conforme Decreto Municipal nº 159 de 28 de abril de 2017.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256) c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain 0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

Responsáveis que assinaram o Ajuste:

INTERESSADA:
Nome: Vitor Sergio Couto dos Santos
Cargo: Secretário Municipal de Saúde
CPF: 231.650.657-72 **RG:** 25.535.535-X
Data de Nascimento: 15/06/1949
Endereço residencial completo: Avenida Doutor Lauro Correa da Silva, 3.805, Casa 157, Limeira/SP, CEP 13.481-902
E-mail institucional: vitor.santos@limeira.sp.gov.br
E-mail pessoal: vitorsergio49@gmail.com
Telefone (s): (19) 99743-3651

PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA

EMPRESA DETENTORA DA ATA:
Nome: Marcos da Costa Santos
Cargo: Procurador
CPF: 438.630.998-50 **RG:** 38.913.123-4 SSP/SP
Data de Nascimento: 05/08/1995
Endereço residencial completo: Rua 11-A, nº 1.108, Vila Nova, Rio Claro, CEP 13.506-555
E-mail institucional: contratos@rioclarense.com.br
E-mail pessoal: marcos.costa@rioclarense.com.br
Telefone (s): (19) 3522-5800

COMERCIAL CIRÚRGICA
RIOCLARENSE LTDA
Marcos da Costa Santos
Documentação/ Licitação
RG: 38.913.123-4 CPF: 438.630.998-50

COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain
0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)



DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95 foi validado em 24/08/2020 09:47:16 através da transação blockchain
0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9987)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 20
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3248-5075 | (47) 3346-7475
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **c74367fe7a7820f08145672cb86d0cdf2dd0855fe4a4538a22737e614a3a8a95** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum, sob o identificador único denominado NID **9987** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"LIMEIRA"**, cujo assunto é descrito como **"LIMEIRA"**, faz prova de que em **24/08/2020 09:47:16**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **24/08/2020 17:02:57** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para informações mais detalhadas deste certificado, acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código do Registro Blockchain descrito abaixo. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain Ethereum em **https://etherscan.io/**

[1]Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

Registro Blockchain

0x6d980a2353c841eb33dc703d0c9feb83ef136241444c3d7c78017bf58040461f

DAUTIN BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2,
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1149854 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1149854 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1498 5417 9341 5096

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190305151310 30/04/2019 07:41:00

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	30/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		30/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1149854/1	03/06/2019	94.640,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
94.640,00	14.619,48	0,00	0,00	94.640,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	94.640,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
278,00	VOLUME(S)		0,20665	572,830	572,830

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010475	METILDOPA 250MG L: AX127 Q: 67.000,0000 V: 31/03/2021	30049035	000	5102	CP	67.000,00	0,384	25.728,00	25.728,00	4.631,04	0,00	18,00	0,00
019272	PENICILINA G BENZATINA 1200.000UI S/DIL L: 2505514 Q: 3.000,0000 V: 30/11/2020	30041013	000	5102	FA	3.000,00	7,15	21.450,00	21.450,00	3.861,00	0,00	18,00	0,00
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722716 Q: 300.000,0000 F: 30/01/18 V: 30/01/2021 *** Portaria 344 /98 C1	30049039	000	5102	CA	300.000,00	0,0595	17.850,00	17.850,00	2.142,00	0,00	12,00	0,00
021306	ACIDO ACETILSALICILICO 100MG L: 0454342 Q: 336.000,00 00 V: 30/01/2021 L: 0454343 Q: 64.000,0000 V: 30/01/2021	30049024	000	5102	CP	400.000,00	0,018	7.200,00	7.200,00	1.296,00	0,00	18,00	0,00
023922	FUROSEMIDA 40MG (ITEM GENERICO) L: 0120/19 Q: 167.00 0,0000 V: 31/01/2021	30049076	000	5102	CP	167.000,00	0,026	4.342,00	4.342,00	521,04	0,00	12,00	0,00
024575	AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 24441372 Q: 53.300,0000 V: 30/11/2020 L: 24441373 Q: 146.700,0 000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CP	200.000,00	0,026	5.200,00	5.200,00	624,00	0,00	12,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222322 Q: 117.000,0000 V: 28/02/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	5102	CP	117.000,00	0,11	12.870,00	12.870,00	1.544,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361353 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1187987 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1187987 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1879 8717 4040 8039

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190534857442 26/07/2019 04:58:30
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	26/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		26/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1187987/1	27/08/2019	47.353,81						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
47.353,81	6.522,16	0,00	0,00	47.353,81

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	47.353,81

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
192,00	VOLUME(S)		0,13543	418,170	418,170

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
002376	CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO L: 1853070 Q: 30.000,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049079	000	5102	CP	30.000,00	0,179	5.370,00	5.370,00	966,60	0,00	18,00	0,00
020404	VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A (ITEM GENERICO) L: 0163/19 Q: 200,0000 V: 31/01/2021 L: 1102/18 Q: 200,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30036000	000	5102	FR	400,00	3,15	1.260,00	1.260,00	151,20	0,00	12,00	0,00
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25722753 Q: 299.980,0000 V: 30/05/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CA	299.980,00	0,0595	17.848,81	17.848,81	2.141,86	0,00	12,00	0,00
021306	ACIDO ACETILSALICILICO 100MG L: 0454942 Q: 274.000,0000 V: 30/04/2021 L: 0455131 Q: 1.000,0000 V: 31/05/2021	30049024	300	5102	CP	275.000,00	0,018	4.950,00	4.950,00	891,00	0,00	18,00	0,00
023500	BETAMETASONA,ACETATO 3MG,FOSF DISSOD 3MG L: 1902089 Q: 750,0000 V: 30/07/2020	30049099	000	5102	AP	750,00	4,90	3.675,00	3.675,00	661,50	0,00	18,00	0,00
024575	AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 24441407 Q: 125.000,0000 V: 31/01/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CP	125.000,00	0,026	3.250,00	3.250,00	390,00	0,00	12,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222386 Q: 15.000,0000 V: 31/03/2021 L: 31222387 Q: 84.000,0000 V: 30/03/2021 L: 31222389 Q: 1.000,0000 V: 30/03/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	5102	CP	100.000,00	0,11	11.000,00	11.000,00	1.320,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1181441 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1181441 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1814 4116 5148 8629

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190492689817 11/07/2019 05:38:07
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	11/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO		13480-074	11/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1181441/1	12/08/2019	28.605,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
28.605,00	4.218,30	0,00	0,00	28.605,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	28.605,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
82,00	VOLUME(S)		0,13436	257,180	257,180

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
002376	CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO L: 1853070 Q: 30.000,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049079	000	5102	CP	30.000,00	0,179	5.370,00	5.370,00	966,60	0,00	18,00	0,00
020404	VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A (ITEM GENERICO) L: 0979/18 Q: 400,0000 V: 31/10/2020 *** Portaria 344/98 C1	30036000	000	5102	FR	400,00	3,15	1.260,00	1.260,00	151,20	0,00	12,00	0,00
021306	ACIDO ACETILSALICILICO 100MG L: 0454894 Q: 225.000,0000 V: 30/04/2021	30049024	300	5102	CP	225.000,00	0,018	4.050,00	4.050,00	729,00	0,00	18,00	0,00
023500	BETAMETASONA,ACETATO 3MG,FOSF DISSOD 3MG L: 190 0137 Q: 750,0000 F: 01/01/19 V: 30/07/2020	30049099	000	5102	AP	750,00	4,90	3.675,00	3.675,00	661,50	0,00	18,00	0,00
024575	AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 24441407 Q: 125.000,0000 V: 31/01/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CP	125.000,00	0,026	3.250,00	3.250,00	390,00	0,00	12,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222363 Q: 100.000,0000 V: 30/03/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	5102	CP	100.000,00	0,11	11.000,00	11.000,00	1.320,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433757 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1176200 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1176200 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1762 0018 3839 0853

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190460732795 28/06/2019 03:25:33

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	28/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		28/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1176200/1	30/07/2019	81.640,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
81.640,00	13.358,64	0,00	0,00	81.640,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	81.640,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
175,00	VOLUME(S)		0,20556	449,680	449,680

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
002376	CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO L: 1853070 Q: 30.000,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049079	000	5102	CP	30.000,00	0,179	5.370,00	5.370,00	966,60	0,00	18,00	0,00
010475	METILDOPA 250MG L: AX136 Q: 3.500,0000 V: 30/03/2021 L: AX139 Q: 62.500,0000 V: 31/03/2021	30039045	500	5102	CP	66.000,00	0,384	25.344,00	25.344,00	4.561,92	0,00	18,00	0,00
019272	PENICILINA G BENZATINA 1200.000UI S/DIL L: 2505530 Q: 3.000,0000 V: 30/03/2021	30041013	000	5102	FA	3.000,00	7,15	21.450,00	21.450,00	3.861,00	0,00	18,00	0,00
021306	ACIDO ACETILSALICILICO 100MG L: 0454874 Q: 132.000,0000 V: 30/04/2021 L: 0454876 Q: 268.000,0000 V: 30/04/2021	30049024	300	5102	CP	400.000,00	0,018	7.200,00	7.200,00	1.296,00	0,00	18,00	0,00
023922	FUROSEMIDA 40MG (ITEM GENERICO) L: 0134/19 Q: 50.500,0000 V: 31/01/2021 L: 0135/19 Q: 115.500,0000 V: 31/01/2021	30049076	000	5102	CP	166.000,00	0,026	4.316,00	4.316,00	517,92	0,00	12,00	0,00
024575	AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 24441402 Q: 200.000,0000 V: 31/12/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CP	200.000,00	0,026	5.200,00	5.200,00	624,00	0,00	12,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222359 Q: 62.000,0000 V: 28/02/2021 L: 31222360 Q: 54.000,0000 V: 30/03/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	5102	CP	116.000,00	0,11	12.760,00	12.760,00	1.531,20	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361356 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1132076 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1132076 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1320 7618 8803 8006

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190197361790 20/03/2019 07:54:47
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	20/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		20/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1132076/1	22/04/2019	28.650,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
28.650,00	5.157,00	0,00	0,00	28.650,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	28.650,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
80,00	VOLUME(S)		0,17931	177,000	177,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
019272	PENICILINA G BENZATINA 1200.000UI S/DIL L: 2505508 Q: 3.000,0000 V: 30/09/2020	30041013	000	5102	FA	3.000,00	7,15	21.450,00	21.450,00	3.861,00	0,00	18,00	0,00
021306	ACIDO ACETILSALICILICO 100MG L: 0454179 Q: 80.000,000 0 V: 30/01/2021 L: 0454180 Q: 21.000,0000 V: 30/01/2021 L: 0454 184 Q: 179.000,0000 V: 30/01/2021 L: 0454185 Q: 120.000,0000 V: 30/01/2021	30049024	000	5102	CP	400.000,00	0,018	7.200,00	7.200,00	1.296,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361348 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1245766 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542515<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1245766 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2457 6612 7498 4821

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135200010095287 06/01/2020 15:26:24
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/01/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/01/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1245766/1	07/02/2020	3.660,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.660,00	658,80	0,00	0,00	3.660,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.660,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	4,692	4,692

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022997	ACIDO TIOCTICO 600MG L: 3841031 Q: 1.200,0000 F: 30/01/19 V: 30/12/2020	30049079	200	5102	CP	1.200,00	3,05	3.660,00	3.660,00	658,80	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1524173 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E7878PC3259B NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1239536 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506056<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA
[0]

Nº. 1239536 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506056<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 1267 7291 7800 0491 5500 1001 2395 3617 7986 0606

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
DEVOLUÇÃO DE VENDA MERC ADQUIRIDA TERCEIROS	135190939281273 11/12/2019 10:52:02

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	11/12/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.660,00	658,80	0,00	0,00	3.660,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.660,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
CCR PROPRIO	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PRACA EMILIO MARCONATO 1000	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)			4,692	4,692

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022997	ACIDO TIOCTICO 600MG L: 3841001 Q: 1.200,0000 F: 30/01/19 V: 30/12/20	30049079	200	1202	CP	1.200,00	3,05	3.660,00	3.660,00	658,80	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
** DEVOLUÇÃO REF A NOTA FISCAL 1238034 MOTIVO: PEDIDO PROGRAMADO SOLICITADO: JOSE LOPES(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA)	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1160426 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1160426 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1604 2610 3709 7239

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190373850336 26/05/2019 13:46:49
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	26/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		26/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1160426/1	27/06/2019	5.856,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.856,00	1.054,08	0,00	0,00	5.856,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.856,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022997	ACIDO TIOCTICO 600MG L: 3839621 Q: 1.920,0000 V: 30/08/2020	30049079	000	5102	CP	1.920,00	3,05	5.856,00	5.856,00	1.054,08	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1375817 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E3059PC822B NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1157620 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1157620 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1576 2019 3478 8852

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190358310156 20/05/2019 17:37:26
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	20/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		20/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1157620/1	21/06/2019	22.769,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
22.769,00	4.098,42	0,00	0,00	22.769,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	22.769,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00001	1,782	1,782

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
002215	VITAMINA B1 (MONONITRATO DE TIAMINA) 100 L: BR107111 Q: 900,0000 V: 30/07/2020	30049069	000	5102	DR	900,00	1,45	1.305,00	1.305,00	234,90	0,00	18,00	0,00
022997	ACIDO TIOCTICO 600MG L: 3839641 Q: 480,0000 V: 30/08/2020	30049079	000	5102	CP	480,00	3,05	1.464,00	1.464,00	263,52	0,00	18,00	0,00
028889	SOMATROPINA 15MG/1,5ML L: JJ2813 Q: 20,0000 V: 28/02/2020 *** Portaria 344/98 C5	30043911	000	5102	PE	20,00	1000,00	20.000,00	20.000,00	3.600,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1375817 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E3059PC822B NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1195001 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1195001 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1950 0116 0034 9697

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190585422655 13/08/2019 18:22:29
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	13/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		13/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1195001/1	16/09/2019	2.745,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.745,00	494,10	0,00	0,00	2.745,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.745,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022997	ACIDO TIOCTICO 600MG L: 3840171 Q: 900,0000 V: 30/09/2020	30049079	200	5102	CP	900,00	3,05	2.745,00	2.745,00	494,10	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1443406 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E5628PC2255 NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1238034 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506056<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1238034 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506056<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 1267 7291 7800 0491 5500 1001 2380 3412 5731 2279

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190926227130 06/12/2019 17:55:33
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/12/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/12/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1238034/1	07/01/2020	3.660,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.660,00	658,80	0,00	0,00	3.660,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.660,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00000	4,692	4,692

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022997	ACIDO TIOCTICO 600MG L: 3841001 Q: 1.200,0000 F: 30/01/19 V: 30/12/2020	30049079	200	5102	CP	1.200,00	3,05	3.660,00	3.660,00	658,80	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1516268 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E07878PC3259 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA)

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1151954 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1151954 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1519 5411 8551 9614

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190321635605 07/05/2019 04:59:32
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	07/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		07/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1151954/1	10/06/2019	8.625,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
8.625,00	1.552,50	0,00	0,00	8.625,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8.625,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00001	1,782	1,782

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
002215	VITAMINA B1 (MONONITRATO DE TIAMINA) 100 L: BR107 111 Q: 900,0000 V: 30/07/2020	30049069	000	5102	DR	900,00	1,45	1.305,00	1.305,00	234,90	0,00	18,00	0,00
022997	ACIDO TIOCTICO 600MG L: 3839641 Q: 2.400,0000 V: 30/08/2020	30049079	000	5102	CP	2.400,00	3,05	7.320,00	7.320,00	1.317,60	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1375810 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E3059PC822A NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1245666 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542515<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1245666 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2456 6617 3320 8448

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135200005790022 03/01/2020 21:32:21
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	03/01/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		03/01/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1245666/1	04/02/2020	65.360,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
65.360,00	7.843,20	0,00	0,00	65.360,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	65.360,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
55,00	VOLUME(S)		0,11150	288,480	288,480

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
020404	VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A (ITEM GENERICO) L: 0146/19 Q: 400,0000 F: 28/02/19 V: 31/01/2021 *** Portaria 344/98 C1	30036000	000	5102	FR	400,00	3,15	1.260,00	1.260,00	151,20	0,00	12,00	0,00
024575	AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 24441511 Q: 100.000,0000 F: 30/10/19 V: 30/10/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CP	100.000,00	0,026	2.600,00	2.600,00	312,00	0,00	12,00	0,00
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM GENERICO) L: JS7530 Q: 33.747,0000 F: 30/03/19 V: 30/03/2021 L: JW9105 Q: 35.070,0000 F: 30/06/19 V: 30/05/2021 L: JW9107 Q: 3.507,0000 F: 27/06/19 V: 31/05/2021 L: JW9108 Q: 147,0000 F: 30/06/19 V: 30/05/2021 L: JW9109 Q: 2.520,0000 F: 30/06/19 V: 30/05/2021 L: JW9111 Q: 9,0000 F: 30/06/19 V: 30/05/2021 *** Portaria 344/98 A1	30041012	200	5102	CP	75.000,00	0,82	61.500,00	61.500,00	7.380,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1524052 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC3439/19 NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1134941 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1134941 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1349 4110 5905 7985

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190216525505 27/03/2019 07:16:19
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	27/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		27/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1134941/1	29/04/2019	12.614,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
12.614,00	1.698,00	0,00	0,00	12.614,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12.614,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
49,00	VOLUME(S)		0,00042	136,820	136,820

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010475	METILDOPA 250MG L: AW962 Q: 8.000,0000 V: 30/12/2020	30049035	000	5102	CP	8.000,00	0,384	3.072,00	3.072,00	552,96	0,00	18,00	0,00
023922	FUROSEMIDA 40MG (ITEM GENERICO) L: 1085/18 Q: 105.00 0,0000 V: 30/11/2020 L: 1086/18 Q: 62.000,0000 V: 30/11/2020	30049076	000	5102	CP	167.000,00	0,026	4.342,00	4.342,00	521,04	0,00	12,00	0,00
024575	AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 24441365 Q: 200.000,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CP	200.000,00	0,026	5.200,00	5.200,00	624,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361348 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1185649 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1185649 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1856 4910 5903 7363

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190520775193 22/07/2019 08:27:25
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1185649/1	23/08/2019	83.685,66						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
83.685,66	10.042,28	0,00	0,00	83.685,66

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	83.685,66

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
46,00	VOLUME(S)		0,00199	1.404,833	1.404,833

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JF6543 Q: 4.500,0000 V: 30/09/2020	30041012	200	5102	FR	4.500,00	14,95	67.275,00	67.275,00	8.073,00	0,00	12,00	0,00
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JH7498 Q: 18.270,0000 V: 30/09/2020 L: JH7499 Q: 1.743,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 A1	30041012	200	5102	CP	20.013,00	0,82	16.410,66	16.410,66	1.969,28	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433757 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1105440 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA
0

Nº. 1105440 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0167 7291 7800 0491 5500 1001 1054 4011 5752 6124

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
DEVOLUÇÃO DE VENDA MERC ADQUIRIDA TERCEIROS	135190002994025 03/01/2019 08:25:26

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	02/01/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
32.725,00	3.927,00	0,00	0,00	32.725,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	32.725,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
CCR PROPRIO	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PRACA EMILIO MARCONATO 1000	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)			511,000	511,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GENERICO) L: JC7493 Q: 389,0000 V: 30/06/20 L: JC7485 Q: 13 0,0000 V: 30/06/20 L: JC7471 Q: 3.731,0000 V: 30/06/20	30041012	200	1202	FR	4.250,00	7,70	32.725,00	32.725,00	3.927,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASIL** DEVOLUÇÃO REFERENTE A NOTA FISCAL 1105225 MOTIVO: DATA ATUAL SOLICITADO: DEISE - SAC LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1142214 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1142214 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1422 1419 3972 2184

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190262773123 12/04/2019 10:58:58
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	12/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		12/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1142214/1	14/05/2019	107.400,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
107.400,00	13.095,00	0,00	0,00	107.400,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	107.400,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
59,00	VOLUME(S)		0,86065	1.094,358	1.094,358

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KA53 Q: 5.000,0 000 F: 30/04/18 V: 30/04/2020	30039099	000	5102	CP	5.000,00	0,69	3.450,00	3.450,00	621,00	0,00	18,00	0,00
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JE1681 Q: 3.000,0000 V: 30/07/2020	30041012	200	5102	FR	3.000,00	14,95	44.850,00	44.850,00	5.382,00	0,00	12,00	0,00
018986	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: BR106 332 Q: 30.000,0000 V: 30/11/2020	30049069	000	5102	CP	30.000,00	0,33	9.900,00	9.900,00	1.188,00	0,00	12,00	0,00
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JD6318 Q: 483,0000 V: 30/07/2020 L: JD6323 Q: 59.517,0000 V: 30/07/2020 *** Portaria 344/98 A1	30041012	000	5102	CP	60.000,00	0,82	49.200,00	49.200,00	5.904,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363764 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1151528 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1151528 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1515 2813 9206 3444

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190318417678 06/05/2019 09:01:56
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1151528/1	07/06/2019	44.850,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
44.850,00	5.382,00	0,00	0,00	44.850,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	44.850,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
26,00	VOLUME(S)		0,00131	902,400	902,400

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JE5586 Q: 3.000,0000 V: 30/08/2020	30041012	200	5102	FR	3.000,00	14,95	44.850,00	44.850,00	5.382,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1189651 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1189651 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1896 5111 3696 4380

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190547152865 31/07/2019 05:59:35
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	31/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		31/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1189651/1	02/09/2019	26.521,30						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
26.521,30	3.182,56	0,00	0,00	26.521,30

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26.521,30

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
15,00	VOLUME(S)		0,00077	533,619	533,619

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JF6544 Q: 1.774,0000 V: 30/09/2020	30041012	200	5102	FR	1.774,00	14,95	26.521,30	26.521,30	3.182,56	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1159601 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1159601 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1596 0119 4893 0285

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190369231057 23/05/2019 22:16:00
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	23/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		23/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1159601/1	24/06/2019	44.850,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
44.850,00	5.382,00	0,00	0,00	44.850,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	44.850,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
25,00	VOLUME(S)		0,00131	902,400	902,400

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JE5586 Q: 16,0000 V: 30/08/2020 L: JE5591 Q: 2.9 84,0000 V: 30/08/2020	30041012	200	5102	FR	3.000,00	14,95	44.850,00	44.850,00	5.382,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1190344 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1190344 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1903 4417 0979 2049

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190552358114 01/08/2019 11:14:12
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	01/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		01/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1190344/1	02/09/2019	40.753,70						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
40.753,70	4.890,44	0,00	0,00	40.753,70

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40.753,70

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
24,00	VOLUME(S)		0,00119	819,981	819,981

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JF6545 Q: 2.726,0000 V: 30/09/2020	30041012	200	5102	FR	2.726,00	14,95	40.753,70	40.753,70	4.890,44	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1240670 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506056<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1240670 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506056<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 1267 7291 7800 0491 5500 1001 2406 7017 2217 9764

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190946547230 13/12/2019 00:27:35
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	13/12/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		13/12/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1240670/1	14/01/2020	22.425,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
22.425,00	2.691,00	0,00	0,00	22.425,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	22.425,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
13,00	VOLUME(S)		0,00065	451,200	451,200

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JL3408 Q: 1.380,0000 F: 30/12/18 V: 30/11/2020 L: JR 8578 Q: 120,0000 F: 30/03/19 V: 28/02/2021	30041012	200	5102	FR	1.500,00	14,95	22.425,00	22.425,00	2.691,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1522229 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC3501/19 NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1105656 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1105656 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0167 7291 7800 0491 5500 1001 1056 5618 3839 0852

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190003145399 03/01/2019 09:17:05
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	03/01/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		03/01/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1105656/1	04/02/2019	32.725,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
32.725,00	3.927,00	0,00	0,00	32.725,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	32.725,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
CCR PROPRIO	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PRACA EMILIO MARCONATO 1000	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
36,00	VOLUME(S)		0,01859	511,000	511,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GEN ERICO) L: JC7471 Q: 3.731,0000 V: 30/06/2020 L: JC7485 Q: 130,0000 V: 30/06/2020 L: JC7493 Q: 389,0000 V: 30/06/2020	30041012	200	5102	FR	4.250,00	7,70	32.725,00	32.725,00	3.927,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] ** EMITIDA EM SUBSTITUICAO A NF 1105.225 Pedido Referente a licitacao de numero: 337467* Pedido: 1280354 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC4244/18 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337467 - PREGAO PRESENCIAL 09/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1193752 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA
[0]

Nº. 1193752 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1937 5215 6500 5263

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
DEVOLUÇÃO DE VENDA MERC ADQUIRIDA TERCEIROS		135190575291264 09/08/2019 13:05:45
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	09/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
16.389,34	1.966,72	0,00	0,00	16.389,34

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16.389,34

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
CCR PROPRIO	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PRACA EMILIO MARCONATO 1000	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)			51,167	51,167

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JH7508 Q: 19.987,0000 V: 30/09/20 *** Portaria 34 4/98 A1	30041012	200	1202	CP	19.987,00	0,82	16.389,34	16.389,34	1.966,72	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASIL** DEVOLUÇÃO REFERENTE A NOTA FISCAL 1191357 MOTIVO: PEDIDO PROGRAMADO SOLICITADO: JOSE LOPES LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1191358 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1191358 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1913 5810 0893 6176

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190559504413 05/08/2019 06:08:40

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	05/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		05/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4,10	0,49	0,00	0,00	4,10

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,10

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,013	0,013

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JH7508 Q: 5,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 34 4/98 A1	30041012	200	5910	CP	5,00	0,82	4,10	4,10	0,49	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1433822 Ped.Bonificado(1433823) Ref. Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1152207 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1152207 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1522 0716 3472 0504

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190323006053 07/05/2019 13:04:34
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	07/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		07/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1152207/1	10/06/2019	7.424,28						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.424,28	890,91	0,00	0,00	7.424,28

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.424,28

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
4,00	VOLUME(S)		0,00001	23,179	23,179

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JD6322 Q: 189,0000 V: 31/07/2020 L: JE1593 Q: 1.134,0000 V: 30/07/2020 L: JE1594 Q: 7.731,0000 V: 30/07/202 0 *** Portaria 344/98 A1	30041012	000	5102	CP	9.054,00	0,82	7.424,28	7.424,28	890,91	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1201505 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1201505 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 2015 0515 3070 7377

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190632006658 30/08/2019 05:12:46
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	30/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		30/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1201505/1	01/10/2019	16.389,34						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
16.389,34	1.966,72	0,00	0,00	16.389,34

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16.389,34

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
8,00	VOLUME(S)		0,00003	51,167	51,167

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JF9259 Q: 5.208,0000 V: 31/08/2020 L: JH7512 Q: 7.497,0000 V: 30/10/2020 L: JJ0621 Q: 5.187,0000 V: 30/10/2020 L: JK4443 Q: 2.095,0000 V: 30/10/2020 *** Portaria 344/98 A1	30041012	200	5102	CP	19.987,00	0,82	16.389,34	16.389,34	1.966,72	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1152208 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1152208 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1522 0814 7455 1545

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190323006100 07/05/2019 13:04:35

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	07/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		07/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
14,76	1,77	0,00	0,00	14,76

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,76

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,046	0,046

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JE1594 Q: 18,0000 V: 30/07/2020 *** Portaria 34 4/98 A1	30041012	000	5910	CP	18,00	0,82	14,76	14,76	1,77	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363769 Ped.Bonificado(1363770) Ref. Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1201506 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1201506 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 2015 0619 2543 0685

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190632006678 30/08/2019 05:12:48

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	30/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		30/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4,10	0,49	0,00	0,00	4,10

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,10

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,013	0,013

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JK4443 Q: 5,0000 V: 30/10/2020 *** Portaria 34 4/98 A1	30041012	200	5910	CP	5,00	0,82	4,10	4,10	0,49	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1433822 Ped.Bonificado(1461869) Ref. Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1193753 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA
[0]

Nº. 1193753 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1937 5319 4252 8850

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
OUTRAS ENTRADAS DE MERC OU PREST SERVIÇO	135190575309083 09/08/2019 13:11:44

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	09/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4,10	0,74	0,00	0,00	4,10

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,10

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
CCR PROPRIO	1 - Por conta do destinatário/remetente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PRACA EMILIO MARCONATO 1000	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)			0,013	0,013

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JH7508 Q: 5,0000 V: 30/09/20 *** Portaria 344/9 8 A1	30041012	200	1949	CP	5,00	0,82	4,10	4,10	0,74	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
** DEVOLUÇÃO REFERENTE A NOTA FISCAL DE BONIFICAÇÃO 1191358 MOTIVO: PRDIDO PROGRAMADO SOLICITADO: JOSE LOPES|DEVOLUÇÃO DE MERCADORIA ENVIADA EM BONIFICAÇÃO/AMOSTRA(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA)	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1146911 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1146911 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1469 1114 1351 3729

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190287809294 23/04/2019 14:17:47

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	23/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		23/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
14,76	1,77	0,00	0,00	14,76

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,76

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,046	0,046

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JD6324 Q: 18,0000 V: 30/07/2020 *** Portaria 34 4/98 A1	30041012	000	5910	CP	18,00	0,82	14,76	14,76	1,77	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363772 Ped.Bonificado(1363774) Ref. Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1146910 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1146910 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1469 1018 6641 6604

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190287809030 23/04/2019 14:17:44
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	23/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		23/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1146910/1	27/05/2019	58.095,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
58.095,00	7.280,40	0,00	0,00	58.095,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	58.095,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
54,00	VOLUME(S)		0,09788	261,586	261,586

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
003148	DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML (ITEM GENERICO) L: 26583729 Q: 6.000,0000 V: 30/09/2020	30049099	000	5102	AP	6.000,00	0,39	2.340,00	2.340,00	280,80	0,00	12,00	0,00
015742	LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 19010174 Q: 200,0000 V: 31/01/2021	30039053	000	5102	FA	200,00	2,30	460,00	460,00	55,20	0,00	12,00	0,00
019947	HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO L: 25961066 Q: 1.000,0000 V: 30/01/2021	30043290	000	5102	FA	1.000,00	5,15	5.150,00	5.150,00	927,00	0,00	18,00	0,00
020404	VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A (ITEM GENERICO) L: 1102/18 Q: 300,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30036000	000	5102	FR	300,00	3,15	945,00	945,00	113,40	0,00	12,00	0,00
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM GENERICO) L: JD6320 Q: 58.968,0000 V: 31/07/2020 L: JD6324 Q: 1.032,0000 V: 30/07/2020 *** Portaria 344/98 A1	30041012	000	5102	CP	60.000,00	0,82	49.200,00	49.200,00	5.904,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1142215 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1142215 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1422 1517 8955 2413

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190262773311 12/04/2019 10:59:01

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	12/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		12/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
23,04	3,26	0,00	0,00	23,04

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	23,04

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,056	0,056

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KA53 Q: 12,00 00 F: 30/04/18 V: 30/04/2020	30039099	000	5910	CP	12,00	0,69	8,28	8,28	1,49	0,00	18,00	0,00
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JD6323 Q: 18,0000 V: 30/07/2020 *** Portaria 34 4/98 A1	30041012	000	5910	CP	18,00	0,82	14,76	14,76	1,77	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363764 Ped.Bonificado(1363765) Ref. Pedido: 1363764 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-1 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1191357 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1191357 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1913 5717 9341 5097

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190559504408 05/08/2019 06:08:40
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	05/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		05/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1191357/1	06/09/2019	16.389,34						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
16.389,34	1.966,72	0,00	0,00	16.389,34

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16.389,34

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
7,00	VOLUME(S)		0,00003	51,167	51,167

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JH7508 Q: 19.987,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 A1	30041012	200	5102	CP	19.987,00	0,82	16.389,34	16.389,34	1.966,72	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1149649 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1149649 FL 1 / 2
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1496 4914 6878 1312

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190303958474 29/04/2019 17:19:58
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	29/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		29/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1149649/1	31/05/2019	57.710,02						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
57.710,02	7.752,00	0,00	0,00	57.710,02

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	57.710,02

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
66,00	VOLUME(S)		0,17003	275,349	275,349

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017282	DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML L: DP19C078 Q: 7.000,0 000 V: 30/03/2021	30039099	000	5102	AP	7.000,00	0,39	2.730,00	2.730,00	491,40	0,00	18,00	0,00
015742	LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 18080908 Q: 150,0000 F: 21/08/18 V: 31/08/2020	30039053	000	5102	FA	150,00	2,30	345,00	345,00	41,40	0,00	12,00	0,00
019947	HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO L: 2096106 7 Q: 1.000,0000 V: 31/01/2021	30043290	000	5102	FA	1.000,00	5,15	5.150,00	5.150,00	927,00	0,00	18,00	0,00
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KA53 Q: 5.000,0 000 F: 30/04/18 V: 30/04/2020	30039099	000	5102	CP	5.000,00	0,69	3.450,00	3.450,00	621,00	0,00	18,00	0,00
020404	VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A (ITEM GE NERICO) L: 1102/18 Q: 350,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 34 4/98 C1	30036000	000	5102	FR	350,00	3,15	1.102,50	1.102,50	132,30	0,00	12,00	0,00
022385	TIMOLOL 5,0MG,MALEATO (ITEM GENERICO) L: 2667137 Q: 600,0000 V: 28/02/2021	30049077	000	5102	FR	600,00	1,178	706,80	706,80	84,82	0,00	12,00	0,00
022893	ESTRIOL 1MG/G L: AW699 Q: 200,0000 V: 30/10/2020	30049099	000	5102	TB	200,00	12,25	2.450,00	2.450,00	441,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA

1

Nº. 1149649 FL 2 / 2
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1496 4914 6878 1312

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190303958474 29/04/2019 17:19:58

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS	
												ICMS	IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JD6320 Q: 33.915,0000 V: 31/07/2020 L: JD6323 Q: 7.014,0000 V: 30/07/2020 L: JE1593 Q: 10.017,0000 V: 30/07/20 20 *** Portaria 344/98 A1	30041012	000	5102	CP	50.946,00	0,82	41.775,72	41.775,72	5.013,08	0,00	12,00	0,00

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1245667 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542515<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1245667 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2456 6711 3913 1141

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135200005790045 03/01/2020 21:32:22

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	03/01/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		03/01/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9,84	1,18	0,00	0,00	9,84

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9,84

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,031	0,031

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: JW9111 Q: 12,0000 F: 30/06/19 V: 30/05/2021 ** * Portaria 344/98 A1	30041012	200	5910	CP	12,00	0,82	9,84	9,84	1,18	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1524052 Ped.Bonificado(1524053) Ref. Pedido: 1524052 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC3439/19 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1155687 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1155687 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1556 8716 0034 9699

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190345382995 15/05/2019 12:42:07

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	15/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		15/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.280,24	230,44	0,00	0,00	1.280,24

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.280,24

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
030880	CANETA LANCETADORA L: 31716376 Q: 2,0000 V: 30/07/2021	90183930	000	5910	PC	2,00	640,1214	1.280,24	1.280,24	230,44	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] PROCESSO DE BONIFICACAO CANETA REFERENTE AO PV: 1375810 ? LICITACAO: 342166 Pedido: 1399412 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): BONPV1375810 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1134018 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1134018 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1340 1815 7754 0406

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190208748429 24/03/2019 15:31:50
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	24/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		24/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1134018/1	25/04/2019	45.434,71						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
45.434,71	7.133,73	0,00	0,00	45.434,71

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	45.434,71

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
51,00	VOLUME(S)		0,02605	128,710	128,710

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
002376	CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO L: 1834016 Q: 13. 600,0000 V: 30/09/2020 L: 1834017 Q: 16.400,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049079	000	5102	CP	30.000,00	0,179	5.370,00	5.370,00	966,60	0,00	18,00	0,00
010475	METILDOPA 250MG L: AW784 Q: 59.000,0000 V: 30/10/2020	30049035	000	5102	CP	59.000,00	0,384	22.656,00	22.656,00	4.078,08	0,00	18,00	0,00
027685	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: M 713935 Q: 9.390,0000 V: 30/09/2019 *** Portaria 344/98 B1	30049039	000	5102	CP	9.390,00	0,0595	558,71	558,71	67,05	0,00	12,00	0,00
030868	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 103746 5 Q: 20.000,0000 V: 31/01/2022 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	20.000,00	0,199	3.980,00	3.980,00	477,60	0,00	12,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222212 Q: 117.000,0000 V: 31/12/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	5102	CP	117.000,00	0,11	12.870,00	12.870,00	1.544,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361348 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1184932 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1184932 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1849 3212 4462 3340

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190516043600 19/07/2019 08:36:22
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	19/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		19/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1184932/1	20/08/2019	4.975,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.975,00	597,00	0,00	0,00	4.975,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.975,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3,00	VOLUME(S)		0,00029	20,000	20,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022570	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 0606/19 Q: 25.000,0000 V: 31/05/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	25.000,00	0,199	4.975,00	4.975,00	597,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361353 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1172737 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1172737 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1727 3712 5962 4657

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190441539153 20/06/2019 15:19:24
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	20/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		20/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1172737/1	22/07/2019	3.980,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.980,00	477,60	0,00	0,00	3.980,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.980,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
030868	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 103755 1 Q: 20.000,0000 V: 31/05/2022 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	20.000,00	0,199	3.980,00	3.980,00	477,60	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361348 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1203876 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506548<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1203876 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0967 7291 7800 0491 5500 1001 2038 7611 0672 9262

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190648516122 05/09/2019 06:07:02
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	05/09/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		05/09/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1203876/1	07/10/2019	5.970,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.970,00	716,40	0,00	0,00	5.970,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.970,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
4,00	VOLUME(S)		0,00034	24,000	24,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022570	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 0749/19 Q: 30.000,0000 V: 30/07/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	30.000,00	0,199	5.970,00	5.970,00	716,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1173565 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1173565 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1735 6511 2486 1080

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190445221674 22/06/2019 10:49:34
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1173565/1	24/07/2019	4.975,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.975,00	597,00	0,00	0,00	4.975,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.975,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3,00	VOLUME(S)		0,00029	20,000	20,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022570	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 0520/19 Q: 25.000,0000 V: 30/04/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	25.000,00	0,199	4.975,00	4.975,00	597,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361353 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1145297 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1145297 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1452 9712 1473 0659

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190279275958 18/04/2019 14:25:47
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	18/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		18/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1145297/1	20/05/2019	1.990,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.990,00	238,80	0,00	0,00	1.990,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.990,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00011	8,000	8,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022570	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 0244/19 Q: 10.000,0000 V: 28/02/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	10.000,00	0,199	1.990,00	1.990,00	238,80	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361348 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1203850 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506548<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1203850 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0967 7291 7800 0491 5500 1001 2038 5016 0034 9690

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190648475929 05/09/2019 05:00:12
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	05/09/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		05/09/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1203850/1	07/10/2019	9.950,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9.950,00	1.194,00	0,00	0,00	9.950,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.950,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
6,00	VOLUME(S)		0,00057	40,000	40,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022570	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 0749/19 Q: 50.000,0000 V: 30/07/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	50.000,00	0,199	9.950,00	9.950,00	1.194,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361356 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1203854 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506548<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1203854 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0967 7291 7800 0491 5500 1001 2038 5413 9050 1937

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190648477150 05/09/2019 05:01:43
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	05/09/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		05/09/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1203854/1	07/10/2019	5.970,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.970,00	716,40	0,00	0,00	5.970,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.970,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
5,00	VOLUME(S)		0,00034	24,000	24,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022570	CARBONATO DE LITIO 300MG (ITEM GENERICO) L: 0749/19 Q: 30.000,0000 V: 30/07/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049099	000	5102	CP	30.000,00	0,199	5.970,00	5.970,00	716,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433757 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1105648 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1105648 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0167 7291 7800 0491 5500 1001 1056 4818 6641 6605

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190002563252 02/01/2019 23:27:04
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	02/01/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		02/01/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1105648/1	04/02/2019	4.902,50						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.902,50	882,45	0,00	0,00	4.902,50

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.902,50

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,02051	10,000	10,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
026898	CIANOCOBALAMINA (VIT.B12) 1000MCG L: 18100072 Q: 1. 850,0000 V: 09/10/2020	30045030	000	5102	AP	1.850,00	2,65	4.902,50	4.902,50	882,45	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 340320* Pedido: 1311384 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC5074/18 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 340320 - PREGAO PRESENCIAL 08/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1169416 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1169416 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1694 1612 8900 0645

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190422752259 13/06/2019 08:25:15

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	13/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		13/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1169416/1	15/07/2019	537,84						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
537,84	96,81	0,00	0,00	537,84

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	537,84

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
030293	CLOREXIDINA 0,2% 1000ML L: C8903 Q: 108,0000 V: 30/04/2021	30039099	000	5102	FR	108,00	4,98	537,84	537,84	96,81	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343393* Pedido: 1414145 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1564/19 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343393 - PREGAO ELETRONICO 201/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1167506 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1167506 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1675 0610 4340 2291

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190412452603 10/06/2019 10:01:33
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	10/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		10/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1167506/1	12/07/2019	26.522,60						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
26.522,60	4.774,07	0,00	0,00	26.522,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26.522,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
461,00	VOLUME(S)		23,29018	4.274,710	4.274,710

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
023254	PAPEL LENCOL 70CM X 50MTS BRANCO L: 118-19 Q: 4.00 0,0000 V: 30/05/2024	48030090	000	5102	RO	4.000,00	5,528	22.112,00	22.112,00	3.980,16	0,00	18,00	0,00
029144	TOUCA SANFONADA L: TTEW234 Q: 3.000,0000 V: 30/01/20 24	65069900	200	5102	PC	3.000,00	0,046	138,00	138,00	24,84	0,00	18,00	0,00
030001	CLOREXIDINA 0,2% 1000ML L: P19050010 Q: 120,0000 V: 0 4/05/2021	29252923	000	5102	L	120,00	4,98	597,60	597,60	107,57	0,00	18,00	0,00
030027	COLETOR DE MAT PERFURO CORT 13 LTS L: 13ABXS3042 019 Q: 960,0000 V: 30/04/2024 L: 13ABXS3052019 Q: 540,00 00 V: 30/05/2024	48191000	000	5102	PC	1.500,00	2,45	3.675,00	3.675,00	661,50	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343393* Pedido: 1414145 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1564/19 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343393 - PREGAO ELETRONICO 201/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1153118 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1153118 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1531 1813 5741 0169

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190328808357 09/05/2019 06:43:16
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	09/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		09/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1153118/1	10/06/2019	5.370,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.370,00	966,60	0,00	0,00	5.370,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.370,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
7,00	VOLUME(S)		0,00028	30,000	30,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010699	CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO L: 18080020 Q: 2. 400,0000 V: 30/08/2021 L: 18080023 Q: 27.600,0000 F: 30/08/18 V : 30/08/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049079	000	5102	CP	30.000,00	0,179	5.370,00	5.370,00	966,60	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361353 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1105402 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA

1

Nº. 1105402 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0167 7291 7800 0491 5500 1001 1054 0213 2016 0374

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
OUTRAS SAÍDAS DE MERC OU PREST SERVIÇOS	135190001639718 02/01/2019 15:50:37

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	02/01/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		02/01/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.749,84	1.394,97	0,00	0,00	7.749,84

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.749,84

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
24,00	VOLUME(S)			53,390	53,390

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027580	COMPLEXO B + ASSOCIACOES (NATURELIFE)	21069030	000	5949	FR	1.176,00	6,59	7.749,84	7.749,84	1.394,97	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. ** REPOSICAO REF A NOTA FISCAL 1105184 SOLICITADO: DEISEOUTRAS SAIDAS DE MERCADORIAS, SIMPLES REMESSA DE MATERIAL FALTANTE AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA)	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1194389 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1194389 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1943 8917 8168 1487

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190580893441 12/08/2019 15:31:59
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	12/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		12/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1194389/1	11/09/2019	793,80						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
793,80	142,88	0,00	0,00	793,80

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	793,80

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
7,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
030826	COMPRESSA DE GAZE 13F EST. 7,5X7,5 L: 1907 Q: 18.900,00 00 F: 02/08/19 V: 30/07/2022	30059090	000	5102	PC	18.900,00	0,042	793,80	793,80	142,88	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 002436/2019*P.ADM 31097/2019*PROCESSO S00727/2019 Pedido: 1451926 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1451926 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1184254 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1184254 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1842 5412 9177 3638

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190511964661 17/07/2019 22:51:19
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	17/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		17/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1184254/1	16/08/2019	6.927,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6.927,00	1.246,86	0,00	0,00	6.927,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.927,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00001	2,313	2,313

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028315	DEXTROCETAMINA 50MG/ML,CLORIDRATO 10ML L: 1902 0510 Q: 100,0000 F: 01/02/19 V: 28/02/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049032	000	5102	FA	100,00	69,27	6.927,00	6.927,00	1.246,86	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 002124/2019*P.ADM 11449/2019*PROCESSO S00638/2019 Pedido: 1437395 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1437395 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1203127 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506548<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1203127 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0967 7291 7800 0491 5500 1001 2031 2716 8294 0846

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190644320096 03/09/2019 20:14:01

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	03/09/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		03/09/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6,84	0,82	0,00	0,00	6,84

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,84

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,070	0,070

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
024147	DIAZEPAM 10MG/2ML (ITEM GENERICO) L: 9075036 Q: 1 2,0000 F: 31/12/18 V: 31/12/2020 *** Portaria 344/98 B1	30049064	000	5910	AP	12,00	0,57	6,84	6,84	0,82	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1463573 Ped.Bonificado(1463574) Ref. Pedido: 1463573 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E6373PC2633 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1246731 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542515<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1246731 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2467 3112 5467 6128

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135200018245986 08/01/2020 18:05:20
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	08/01/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		08/01/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1246731/1	10/02/2020	3.900,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.900,00	468,00	0,00	0,00	3.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
60,00	VOLUME(S)		0,62370	114,000	114,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022506	DIPIRONA SODICA 500MG/ML 10ML (ITEM GENERICO) L: D S19H377 Q: 1.000,0000 F: 09/08/19 V: 31/08/2021 L: DS19J481 Q : 600,0000 F: 30/10/19 V: 30/10/2021 L: DS19J499 Q: 4.400,00 00 F: 30/10/19 V: 30/10/2021	30039099	000	5102	FR	6.000,00	0,65	3.900,00	3.900,00	468,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 345543* Pedido: 1530946 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E8966PC3730 NR.PROCESSO CLIENTE: 10/2019 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 345543 - PREGAO PRESENCIAL 010/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1187663 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1187663 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1876 6313 8388 1970

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190533274336 25/07/2019 15:15:56
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	25/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		25/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1187663/1	26/08/2019	18.986,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
18.986,00	2.734,32	0,00	0,00	18.986,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	18.986,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
28,00	VOLUME(S)		0,12417	181,714	181,714

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
003148	DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML (ITEM GENERICO) L: 26 583751 Q: 120,0000 V: 30/11/2020 L: 26583783 Q: 5.880,0000 F: 31/12/18 V: 31/12/2020	30049069	000	5102	AP	6.000,00	0,39	2.340,00	2.340,00	280,80	0,00	12,00	0,00
019089	HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO L: 1916051 Q: 1.000,0000 V: 30/04/2021	30043290	000	5102	FA	1.000,00	5,15	5.150,00	5.150,00	927,00	0,00	18,00	0,00
022893	ESTRIOL 1MG/G L: AW733 Q: 200,0000 V: 30/04/2021	30049099	000	5102	TB	200,00	12,25	2.450,00	2.450,00	441,00	0,00	18,00	0,00
023922	FUROSEMIDA 40MG (ITEM GENERICO) L: 0136/19 Q: 100.00 0,0000 V: 31/01/2021	30049076	000	5102	CP	100.000,00	0,026	2.600,00	2.600,00	312,00	0,00	12,00	0,00
025555	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: JU6011 Q: 15.000,0000 V: 28/02/2021	30049079	000	5102	CP	15.000,00	0,33	4.950,00	4.950,00	594,00	0,00	12,00	0,00
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190174 Q: 70,0000 V: 30/04/2021 L: 190242 Q: 370,0000 V: 30/05/2021	30049099	000	5102	FR	440,00	3,40	1.496,00	1.496,00	179,52	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433800 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1998/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1245921 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542515<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1245921 FL 1 / 2
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2459 2111 3913 1149

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135200010978520 06/01/2020 19:23:55
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/01/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO		13480-074	06/01/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1245921/1	07/02/2020	74.480,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
74.480,00	10.972,20	0,00	0,00	74.480,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	74.480,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
78,00	VOLUME(S)		2,13621	2.387,270	2.387,270

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
003148	DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML (ITEM GENERICO) L: 26 583946 Q: 9.000,0000 F: 30/08/19 V: 30/08/2021	30049069	000	5102	AP	9.000,00	0,39	3.510,00	3.510,00	421,20	0,00	12,00	0,00
010475	METILDOPA 250MG L: AX172 Q: 50.000,0000 F: 30/08/19 V: 30/07/2021	30049035	500	5102	CP	50.000,00	0,384	19.200,00	19.200,00	3.456,00	0,00	18,00	0,00
017210	LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: LL-111/19 Q: 200,0000 F: 30/10/19 V: 30/09/2021	30039053	000	5102	FA	200,00	2,30	460,00	460,00	55,20	0,00	12,00	0,00
025527	HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO L: 78NF2158 Q: 2.000,0000 V: 12/06/2021	30043210	000	5102	FA	2.000,00	5,15	10.300,00	10.300,00	1.854,00	0,00	18,00	0,00
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KC24 Q: 3.000,0000 F: 30/10/18 V: 30/10/2020	30039099	000	5102	CP	3.000,00	0,69	2.070,00	2.070,00	372,60	0,00	18,00	0,00
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR113105 Q: 60.000,0000 F: 30/09/19 V: 30/08/2021	30049069	000	5102	CP	60.000,00	0,28	16.800,00	16.800,00	2.016,00	0,00	12,00	0,00
018986	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: BR109673 Q: 19.110,0000 F: 30/06/19 V: 30/05/2021 L: BR110447 Q: 40.890,0000 F: 30/08/19 V: 30/05/2021	30049079	800	5102	CP	60.000,00	0,33	19.800,00	19.800,00	2.376,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1524089 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC3523/19 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA

1

Nº. 1245921 FL 2 / 2
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2459 2111 3913 1149

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135200010978520 06/01/2020 19:23:55

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS	
												ICMS	IPI
027854	OLEO MINERAL L: 0430151 Q: 1.200,0000 F: 01/12/19 V: 30/12/2021	30049099	000	5102	FR	1.200,00	1,95	2.340,00	2.340,00	421,20	0,00	18,00	0,00

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1181404 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1181404 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1814 0411 7644 9969

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190492652519 11/07/2019 04:41:03
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	11/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO		13480-074	11/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1181404/1	12/08/2019	19.394,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
19.394,00	2.783,28	0,00	0,00	19.394,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	19.394,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
49,00	VOLUME(S)		0,16935	201,166	201,166

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
003148	DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML (ITEM GENERICO) L: 26 583754 Q: 6.000,0000 V: 30/11/2020	30049069	000	5102	AP	6.000,00	0,39	2.340,00	2.340,00	280,80	0,00	12,00	0,00
019947	HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO L: 2596112 9 Q: 1.000,0000 V: 30/04/2021	30043290	000	5102	FA	1.000,00	5,15	5.150,00	5.150,00	927,00	0,00	18,00	0,00
022893	ESTRIOL 1MG/G L: AW687 Q: 97,0000 V: 30/09/2020 L: AW 732 Q: 103,0000 V: 30/04/2021	30049099	000	5102	TB	200,00	12,25	2.450,00	2.450,00	441,00	0,00	18,00	0,00
023922	FUROSEMIDA 40MG (ITEM GENERICO) L: 0136/19 Q: 100.00 0,0000 V: 31/01/2021	30049076	000	5102	CP	100.000,00	0,026	2.600,00	2.600,00	312,00	0,00	12,00	0,00
025555	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: JU6011 Q: 15.000,0000 V: 28/02/2021	30049079	000	5102	CP	15.000,00	0,33	4.950,00	4.950,00	594,00	0,00	12,00	0,00
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190174 Q: 70,0000 V: 30/04/2021 L: 190239 Q: 490,0000 V: 01/05/2021	30049099	000	5102	FR	560,00	3,40	1.904,00	1.904,00	228,48	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433728 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1998/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1137099 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1137099 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1370 9916 9605 9169

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190228835514 31/03/2019 14:04:09
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	31/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		31/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1137099/1	02/05/2019	22.284,30						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
22.284,30	3.293,92	0,00	0,00	22.284,30

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	22.284,30

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
54,00	VOLUME(S)		0,16996	165,275	165,275

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017282	DIPIRONA SODICA 500MG/ML 2ML L: DP19B045 Q: 7.000,0 000 V: 28/02/2021	30039099	000	5102	AP	7.000,00	0,39	2.730,00	2.730,00	491,40	0,00	18,00	0,00
015742	LIDOCAINA 2% S/V 20ML, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 19010173 Q: 150,0000 V: 31/01/2021	30039053	000	5102	FA	150,00	2,30	345,00	345,00	41,40	0,00	12,00	0,00
019947	HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO L: 2596104 9 Q: 1.000,0000 V: 30/11/2020	30043290	000	5102	FA	1.000,00	5,15	5.150,00	5.150,00	927,00	0,00	18,00	0,00
020404	VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A (ITEM GE NERICO) L: 1013/18 Q: 350,0000 V: 30/10/2020 *** Portaria 34 4/98 C1	30036000	000	5102	FR	350,00	3,15	1.102,50	1.102,50	132,30	0,00	12,00	0,00
022385	TIMOLOL 5,0MG,MALEATO (ITEM GENERICO) L: 2667136 Q: 600,0000 V: 30/01/2021	30049077	000	5102	FR	600,00	1,178	706,80	706,80	84,82	0,00	12,00	0,00
022893	ESTRIOL 1MG/G L: AW687 Q: 200,0000 V: 30/09/2020	30049099	000	5102	TB	200,00	12,25	2.450,00	2.450,00	441,00	0,00	18,00	0,00
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR104778 Q: 3.63 0,0000 V: 30/09/2020 L: BR104779 Q: 31.370,0000 F: 30/10/18 V: 30/09/2020	30049069	000	5102	CP	35.000,00	0,28	9.800,00	9.800,00	1.176,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363764 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1139797 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1139797 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1397 9711 8242 3995

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190249399290 08/04/2019 13:49:23
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	08/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		08/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1139797/1	10/05/2019	9.150,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9.150,00	1.098,00	0,00	0,00	9.150,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.150,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9,00	VOLUME(S)		0,00001	23,401	23,401

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR105040 Q: 15.00 0,0000 V: 31/10/2020	30049069	000	5102	CP	15.000,00	0,28	4.200,00	4.200,00	504,00	0,00	12,00	0,00
025555	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: JR0814 Q: 15.000,0000 V: 30/01/2021	30049079	000	5102	CP	15.000,00	0,33	4.950,00	4.950,00	594,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1373088 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC740/19 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1154706 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1154706 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1547 0617 7986 0608

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190340090807 13/05/2019 22:33:50
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	13/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		13/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1154706/1	14/06/2019	9.150,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9.150,00	1.098,00	0,00	0,00	9.150,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.150,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9,00	VOLUME(S)		0,00001	23,401	23,401

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR107872 Q: 15.00 0,0000 V: 30/12/2020	30049069	000	5102	CP	15.000,00	0,28	4.200,00	4.200,00	504,00	0,00	12,00	0,00
025555	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: JL5159 Q: 15.000,0000 F: 30/11/18 V: 30/10/2020	30049079	000	5102	CP	15.000,00	0,33	4.950,00	4.950,00	594,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1376498 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC740/19-2 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1154836 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1154836 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1548 3611 8772 5882

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190340569270 14/05/2019 07:12:48
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	14/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		14/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1154836/1	17/06/2019	19.700,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
19.700,00	2.364,00	0,00	0,00	19.700,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	19.700,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
19,00	VOLUME(S)		0,00004	50,352	50,352

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR105041 Q: 120 ,0000 V: 31/10/2020 L: BR107872 Q: 34.880,0000 V: 30/12/2020	30049069	000	5102	CP	35.000,00	0,28	9.800,00	9.800,00	1.176,00	0,00	12,00	0,00
025555	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: JR0813 Q: 30.000,0000 V: 30/01/2021	30049079	000	5102	CP	30.000,00	0,33	9.900,00	9.900,00	1.188,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1154838 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1154838 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1548 3811 9126 8126

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190340569589 14/05/2019 07:13:06
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	14/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		14/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1154838/1	17/06/2019	9.900,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9.900,00	1.188,00	0,00	0,00	9.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
10,00	VOLUME(S)		0,00003	25,500	25,500

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025555	DOXAZOSINA 4MG, MESILATO (ITEM GENERICO) L: JL5159 Q: 2.400,0000 F: 30/11/18 V: 30/10/2020 L: JR0813 Q: 27.600,00 00 V: 30/01/2021	30049079	000	5102	CP	30.000,00	0,33	9.900,00	9.900,00	1.188,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1148189 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1148189 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1481 8914 3833 8317

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190294709345 25/04/2019 14:15:09
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	25/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		25/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1148189/1	27/05/2019	2.450,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.450,00	441,00	0,00	0,00	2.450,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.450,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
4,00	VOLUME(S)		0,00002	15,800	15,800

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022893	ESTRIOL 1MG/G L: AW685 Q: 200,0000 V: 30/09/2020	30049099	000	5102	TB	200,00	12,25	2.450,00	2.450,00	441,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1146198 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1146198 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1461 9810 3251 6275

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190284297309 22/04/2019 14:31:32
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1146198/1	24/05/2019	3.450,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.450,00	621,00	0,00	0,00	3.450,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.450,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00001	4,150	4,150

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KA53 Q: 5.000,0 000 F: 30/04/18 V: 30/04/2020	30039099	000	5102	CP	5.000,00	0,69	3.450,00	3.450,00	621,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1146199 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1146199 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1461 9912 0008 7981

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190284298977 22/04/2019 14:31:52

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
8,28	1,49	0,00	0,00	8,28

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8,28

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,010	0,010

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KA53 Q: 12,00 00 F: 30/04/18 V: 30/04/2020	30039099	000	5910	CP	12,00	0,69	8,28	8,28	1,49	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363772 Ped.Bonificado(1363774) Ref. Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1149650 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1149650 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1496 5016 0034 9690

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190303958694 29/04/2019 17:20:01

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	29/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		29/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
8,28	1,49	0,00	0,00	8,28

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8,28

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,010	0,010

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KA53 Q: 12,00 00 F: 30/04/18 V: 30/04/2020	30039099	000	5910	CP	12,00	0,69	8,28	8,28	1,49	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363769 Ped.Bonificado(1363770) Ref. Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1245922 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542515<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1245922 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2459 2219 1136 0501

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135200010978600 06/01/2020 19:23:58

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/01/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/01/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
16,56	2,98	0,00	0,00	16,56

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,56

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,020	0,020

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
019985	ESTROGENIOS CONJUGADOS 0,625MG L: 4KC24 Q: 24,00 00 F: 30/10/18 V: 30/10/2020	30039099	000	5910	CP	24,00	0,69	16,56	16,56	2,98	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1524089 Ped.Bonificado(1524090) Ref. Pedido: 1524089 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC3523/19 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1176579 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1176579 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1765 7919 3393 0661

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190463010096 28/06/2019 15:52:40

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	28/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		28/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1176579/1	30/07/2019	2.234,40						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.234,40	268,13	0,00	0,00	2.234,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.234,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3,00	VOLUME(S)		0,00000	5,666	5,666

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR109250 Q: 7.98 0,0000 V: 30/04/2021	30049069	000	5102	CP	7.980,00	0,28	2.234,40	2.234,40	268,13	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1376517 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC740/19-3 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1137100 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1137100 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1371 0019 0398 0200

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190228835663 31/03/2019 14:04:23

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	31/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		31/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2,80	0,34	0,00	0,00	2,80

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,80

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,007	0,007

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR104779 Q: 10,0000 F: 30/10/18 V: 30/09/2020	30049069	000	5910	CP	10,00	0,28	2,80	2,80	0,34	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363764 Ped.Bonificado(1363765) Ref. Pedido: 1363764 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-1 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1169597 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1169597 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1695 9717 1587 5420

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190424204142 13/06/2019 14:47:42
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	13/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		13/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1169597/1	15/07/2019	8.400,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
8.400,00	1.008,00	0,00	0,00	8.400,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8.400,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
7,00	VOLUME(S)		0,22908	30,000	30,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025818	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: FN0518158B Q: 30 .000,0000 V: 30/11/2020	30049099	000	5102	CP	30.000,00	0,28	8.400,00	8.400,00	1.008,00	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1154837 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1154837 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1548 3716 2118 9571

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190340569297 14/05/2019 07:12:49

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	14/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		14/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2,80	0,34	0,00	0,00	2,80

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,80

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,007	0,007

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
024646	FINASTERIDA 5MG (ITEM GENERICO) L: BR107872 Q: 10,0000 V: 30/12/2020	30049069	000	5910	CP	10,00	0,28	2,80	2,80	0,34	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363769 Ped.Bonificado(1363770) Ref. Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1184929 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1184929 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1849 2918 0695 4977

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190516038823 19/07/2019 08:35:05

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	19/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		19/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1,19	0,14	0,00	0,00	1,19

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,19

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,010	0,010

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722756 Q: 20,0000 V: 30/04/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5910	CA	20,00	0,0595	1,19	1,19	0,14	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1361356 Ped.Bonificado(1361357) Ref. Pedido: 1361356 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-3 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1187988 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1187988 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1879 8812 0835 4490

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190534857450 26/07/2019 04:58:31

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	26/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		26/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2,38	0,29	0,00	0,00	2,38

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,38

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,020	0,020

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722753 Q: 40,0000 V: 30/05/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5910	CA	40,00	0,0595	2,38	2,38	0,29	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1433822 Ped.Bonificado(1433823) Ref. Pedido: 1433822 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19B AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1137022 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1137022 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1370 2210 5905 7984

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190228720947 31/03/2019 10:02:55

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	31/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		31/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1,79	0,21	0,00	0,00	1,79

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,79

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,015	0,015

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722701 Q: 30,0000 V: 30/12/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5910	CA	30,00	0,0595	1,79	1,79	0,21	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1361348 Ped.Bonificado(1361349) Ref. Pedido: 1361348 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1137021 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1137021 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1370 2118 3839 0851

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190228720910 31/03/2019 10:02:51
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	31/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		31/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1137021/1	02/05/2019	17.291,30						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
17.291,30	2.074,96	0,00	0,00	17.291,30

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	17.291,30

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
104,00	VOLUME(S)		0,00086	142,399	142,399

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722701 Q: 290.610,0000 V: 30/12/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CA	290.610,00	0,0595	17.291,30	17.291,30	2.074,96	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361348 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1184394 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1184394 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1843 9418 4464 0602

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190512608603 18/07/2019 08:41:23
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	18/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		18/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1184394/1	19/08/2019	17.851,19						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
17.851,19	2.142,14	0,00	0,00	17.851,19

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	17.851,19

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
108,00	VOLUME(S)		0,00089	147,010	147,010

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722755 Q: 300.020,0000 V: 30/04/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	5102	CA	300.020,00	0,0595	17.851,19	17.851,19	2.142,14	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433757 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2011/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1149855 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1149855 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1498 5510 0893 6175

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190305151489 30/04/2019 07:41:05

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	30/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		30/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1,19	0,14	0,00	0,00	1,19

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,19

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	0,010	0,010

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722716 Q: 20,0000 F: 30/01/18 V: 30/01/2021 *** Portaria 344/9 8 C1	30049039	000	5910	CA	20,00	0,0595	1,19	1,19	0,14	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1361353 Ped.Bonificado(1361354) Ref. Pedido: 1361353 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED509/19-2 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1122825 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1122825 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506551<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0267 7291 7800 0491 5500 1001 1228 2513 7144 2605

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190126124188 19/02/2019 19:18:59
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	19/02/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		19/02/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1122825/1	21/03/2019	3.160,50						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.160,50	568,89	0,00	0,00	3.160,50

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.160,50

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
27,00	VOLUME(S)		0,02617	201,000	201,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025162	FRALDA GERIATRICA EG L: R18J0015 Q: 1.470,0000 V: 30/09/2021	96190000	500	5102	PC	1.470,00	2,15	3.160,50	3.160,50	568,89	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000124/2019*P.ADM 57803/2018*PROCESSO S00025/2019*EMPENHO 01923 Pedido: 1349993 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1349993 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1141504 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1141504 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1415 0412 6399 5147

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190258065582 10/04/2019 23:04:15

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	10/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		10/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1141504/1	10/05/2019	1.956,50						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.956,50	352,17	0,00	0,00	1.956,50

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.956,50

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
17,00	VOLUME(S)		0,01620	124,475	124,475

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025162	FRALDA GERIATRICA EG L: S19A0009 Q: 910,0000 V: 03/0 1/2022	96190000	000	5102	PC	910,00	2,15	1.956,50	1.956,50	352,17	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000845/2019*P.ADM 6376/2019*PROCESSO S00245/2019*EMPENHO 03150 Pedido: 1379073 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1379073 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1140127 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1140127 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1401 2719 1136 0508

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190250658906 08/04/2019 18:52:34

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	08/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		08/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
16,16	2,91	0,00	0,00	16,16

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,16

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00044	1,081	1,081

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027844	FRALDA GERIATRICA G L: S18K0057 Q: 8,0000 V: 31/10/2021	96190000	000	5910	PC	8,00	2,02	16,16	16,16	2,91	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1377395 Ped.Bonificado(1377525) Ref. Pedido: 1377395 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1377395 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1140126 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1140126 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1401 2611 3913 1145

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190250658894 08/04/2019 18:52:34
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	08/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		08/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1140126/1	08/05/2019	1.826,08						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.826,08	328,69	0,00	0,00	1.826,08

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.826,08

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
15,00	VOLUME(S)		0,04929	122,181	122,181

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027844	FRALDA GERIATRICA G L: S18K0057 Q: 904,0000 V: 31/10/2021	96190000	000	5102	PC	904,00	2,02	1.826,08	1.826,08	328,69	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000927/2019*P.ADM. 7604/2019*PROCESSO S00274/2019*EMPENHO 03236 Pedido: 1377395 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1377395 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1139097 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1139097 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1390 9711 7644 9963

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190243053133 04/04/2019 23:35:59
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	04/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		04/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1139097/1	06/05/2019	7.433,60						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.433,60	1.338,05	0,00	0,00	7.433,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.433,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
58,00	VOLUME(S)		0,20066	497,375	497,375

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027844	FRALDA GERIATRICA G L: S18K0057 Q: 3.680,0000 V: 31/10 /2021	96190000	000	5102	PC	3.680,00	2,02	7.433,60	7.433,60	1.338,05	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000847/2019*P.ADM. 6529/2019*PROCESSO S00234/2019*EMPENHO 03152 Pedido: 1375701 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1375701 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1139109 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1139109 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1391 0919 4572 1529

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190243108878 05/04/2019 00:18:43
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	05/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		05/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1139109/1	06/05/2019	2.911,68						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.911,68	524,10	0,00	0,00	2.911,68

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.911,68

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
23,00	VOLUME(S)		0,07852	194,625	194,625

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027844	FRALDA GERIATRICA G L: S18K0057 Q: 1.440,0000 V: 31/10 /2021	96190000	000	5102	PC	1.440,00	2,022	2.911,68	2.911,68	524,10	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000854/2019*P.ADM 6127/2019*PROCESSO S00243/2019 Pedido: 1375719 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1375719 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1140101 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1140101 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1401 0118 3670 7384

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190250522387 08/04/2019 17:54:44
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	08/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		08/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1140101/1	08/05/2019	2.585,60						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.585,60	465,41	0,00	0,00	2.585,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.585,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
20,00	VOLUME(S)		0,06980	173,000	173,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027844	FRALDA GERIATRICA G L: S18K0057 Q: 1.280,0000 V: 31/10 /2021	96190000	000	5102	PC	1.280,00	2,02	2.585,60	2.585,60	465,41	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000939/2019*P.ADM 7835/2019*PROCESSO S00266/2019*EMPENHO 03245 Pedido: 1377402 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1377402 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1124777 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1124777 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506551<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0267 7291 7800 0491 5500 1001 1247 7714 8110 9196

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190136610929 22/02/2019 22:37:58
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/02/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/02/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1124777/1	25/03/2019	1.529,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.529,00	275,22	0,00	0,00	1.529,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.529,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
13,00	VOLUME(S)		0,00929	68,000	68,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025161	FRALDA GERIATRICA JUVENIL L: S18L0053 Q: 1.100,0000 V: 30/11/2021	96190000	000	5102	PC	1.100,00	1,39	1.529,00	1.529,00	275,22	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000195/2019*P.ADM 60682/2018*PROCESSO S00082/2019*EMPENHO 02016 Pedido: 1352677 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1352677 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1124778 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1124778 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506551<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0267 7291 7800 0491 5500 1001 1247 7815 3070 7370

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190136610962 22/02/2019 22:38:00
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/02/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/02/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1124778/1	25/03/2019	1.440,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.440,00	259,20	0,00	0,00	1.440,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.440,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
13,00	VOLUME(S)		0,01144	95,000	95,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025159	FRALDA GERIATRICA M L: S18K0047 Q: 900,0000 V: 31/10 /2021	96190000	500	5102	PC	900,00	1,60	1.440,00	1.440,00	259,20	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000194/2019*P.ADM 60701/2018*PROCESSO S00083/2019 Pedido: 1352678 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1352678 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1187148 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1187148 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1871 4812 5731 2276

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190530201115 24/07/2019 16:40:16
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	24/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		24/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1187148/1	23/08/2019	2.498,40						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.498,40	449,71	0,00	0,00	2.498,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.498,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
18,00	VOLUME(S)		0,01399	111,240	111,240

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025155	FRALDA GERIATRICA P L: R18F0012 Q: 710,0000 V: 30/06/2021 L: S18L0107 Q: 730,0000 V: 30/11/2021	96190000	000	5102	PC	1.440,00	1,735	2.498,40	2.498,40	449,71	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 002213/2019*P.ADM 27861/2019*PROCESSO S00667/2019 Pedido: 1441668 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1441668 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1123009 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1123009 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506551<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0267 7291 7800 0491 5500 1001 1230 0919 1136 0503

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190127016368 20/02/2019 08:14:08
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	20/02/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		20/02/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1123009/1	22/03/2019	2.730,60						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.730,60	491,51	0,00	0,00	2.730,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.730,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
41,00	VOLUME(S)		2,39459	120,000	120,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
023165	FRASCO PARA NUTRICAO ENTERAL 300ML L: 2495 Q: 3.6 90,0000 V: 23/01/2024	39269030	000	5102	FR	3.690,00	0,74	2.730,60	2.730,60	491,51	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 000123/2019*P.ADM 56405/2018*PROCESSO S00026/2019 Pedido: 1349991 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1349991 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1151853 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1151853 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1518 5316 0034 9693

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190321369122 06/05/2019 23:04:23
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1151853/1	05/06/2019	1.305,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.305,00	234,90	0,00	0,00	1.305,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.305,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
4,00	VOLUME(S)		0,05437	34,480	34,480

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028812	LACTULOSE 667MG/ML L: 190320 Q: 200,0000 V: 22/03/2021	21069030	000	5102	FR	200,00	6,525	1.305,00	1.305,00	234,90	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 001230/2019*P.ADM 7587/2019*PROCESSO S00381/2019*EMPENHO 03809 Pedido: 1393212 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1393212 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1187703 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1187703 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1877 0310 3251 6274

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190533560384 25/07/2019 16:13:33
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	25/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		25/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1187703/1	26/08/2019	561,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
561,00	67,32	0,00	0,00	561,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	561,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	1,542	1,542

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
012990	MEPERIDINA 50MG/ML (PETIDINA), CLORIDRAT (ITEM GENERICO) L: 1908004 Q: 300,0000 F: 28/02/19 V: 28/02/2021 ** * Portaria 344/98 A1	30049064	000	5102	AP	300,00	1,87	561,00	561,00	67,32	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433875 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2060/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1181412 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1181412 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1814 1218 3301 8421

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190492664262 11/07/2019 04:57:56
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	11/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		11/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1181412/1	12/08/2019	561,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
561,00	67,32	0,00	0,00	561,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	561,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	1,542	1,542

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
012990	MEPERIDINA 50MG/ML (PETIDINA), CLORIDRAT (ITEM GENERICO) L: 1908004 Q: 300,0000 F: 28/02/19 V: 28/02/2021 ** * Portaria 344/98 A1	30049064	000	5102	AP	300,00	1,87	561,00	561,00	67,32	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433792 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2060/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1150519 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1150519 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1505 1911 9251 0796

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190311164771 02/05/2019 13:28:37
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	02/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		02/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1150519/1	03/06/2019	28.480,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
28.480,00	5.126,40	0,00	0,00	28.480,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	28.480,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9,00	VOLUME(S)		0,02605	237,900	237,900

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010476	METILDOPA 500MG L: AW291 Q: 30.000,0000 V: 31/07/2020	30049035	000	5102	CP	30.000,00	0,84	25.200,00	25.200,00	4.536,00	0,00	18,00	0,00
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LA3 9 Q: 8.000,0000 V: 30/01/2021	30049099	000	5102	CA	8.000,00	0,41	3.280,00	3.280,00	590,40	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361361 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED519/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1185802 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1185802 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1858 0218 0782 4878

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190521860264 22/07/2019 12:34:22
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1185802/1	23/08/2019	15.120,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
15.120,00	2.721,60	0,00	0,00	15.120,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15.120,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00010	20,340	20,340

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010476	METILDOPA 500MG L: AW300 Q: 18.000,0000 V: 28/02/2020	30049035	000	5102	CP	18.000,00	0,84	15.120,00	15.120,00	2.721,60	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361364 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED519/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1131308 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1131308 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1313 0819 3478 8850

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190191413720 18/03/2019 12:56:34
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	18/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		18/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1131308/1	19/04/2019	25.200,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
25.200,00	4.536,00	0,00	0,00	25.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00016	33,900	33,900

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010476	METILDOPA 500MG L: AW291 Q: 30.000,0000 V: 31/07/2020	30049035	000	5102	CP	30.000,00	0,84	25.200,00	25.200,00	4.536,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361358 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED519/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1176292 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1176292 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1762 9213 0459 0828

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190460801886 28/06/2019 05:11:13
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	28/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		28/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1176292/1	30/07/2019	13.360,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
13.360,00	2.404,80	0,00	0,00	13.360,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	13.360,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
8,00	VOLUME(S)		0,02595	217,560	217,560

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010476	METILDOPA 500MG L: AX186 Q: 12.000,0000 V: 30/04/2021	30049035	000	5102	CP	12.000,00	0,84	10.080,00	10.080,00	1.814,40	0,00	18,00	0,00
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LF0 5 Q: 8.000,0000 V: 28/02/2021	30049099	000	5102	CA	8.000,00	0,41	3.280,00	3.280,00	590,40	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361364 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED519/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1245832 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542515<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1245832 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0167 7291 7800 0491 5500 1001 2458 3210 5905 7986

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135200010668035 06/01/2020 17:26:50
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/01/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/01/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1245832/1	07/02/2020	45.690,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
45.690,00	8.224,20	0,00	0,00	45.690,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	45.690,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
11,00	VOLUME(S)		0,02937	286,000	286,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010476	METILDOPA 500MG L: AW293 Q: 23.500,0000 F: 30/08/18 V: 30/07/2020 L: AW299 Q: 26.500,0000 F: 30/01/19 V: 30/12/2020	30049035	000	5102	CP	50.000,00	0,84	42.000,00	42.000,00	7.560,00	0,00	18,00	0,00
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LP48 Q: 9.000,0000 F: 30/10/19 V: 30/10/2021	30049099	000	5102	CA	9.000,00	0,41	3.690,00	3.690,00	664,20	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1524057 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC3437/19 NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1187680 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1187680 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1876 8010 2583 3441

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190533440629 25/07/2019 15:49:25
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	25/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		25/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1187680/1	26/08/2019	18.900,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
18.900,00	3.402,00	0,00	0,00	18.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	18.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00012	25,425	25,425

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010476	METILDOPA 500MG L: AW301 Q: 22.500,0000 F: 30/01/19 V: 31/12/2020	30049035	000	5102	CP	22.500,00	0,84	18.900,00	18.900,00	3.402,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433873 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2013/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1184958 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1184958 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1849 5812 3211 9800

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190516562682 19/07/2019 10:37:50
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	19/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		19/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1184958/1	20/08/2019	18.900,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
18.900,00	3.402,00	0,00	0,00	18.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	18.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00012	25,425	25,425

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010476	METILDOPA 500MG L: AW300 Q: 22.500,0000 V: 28/02/2020	30049035	000	5102	CP	22.500,00	0,84	18.900,00	18.900,00	3.402,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433783 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2013/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1133526 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1133526 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1335 2617 2217 9769

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190208118316 23/03/2019 14:08:15
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	23/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		23/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1133526/1	24/04/2019	1.470,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.470,00	176,40	0,00	0,00	1.470,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.470,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
6,00	VOLUME(S)		0,22087	54,660	54,660

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
026169	MICONAZOL 20MG/G,NITRATO C/80GR (ITEM GENERICO) L: 18L07C Q: 300,0000 V: 31/12/2020	30049066	000	5102	TB	300,00	4,90	1.470,00	1.470,00	176,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 340320* Pedido: 1363749 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC530/19 NR.PROCESSO CLIENTE: 8/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 340320 - PREGAO PRESENCIAL 08/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1176287 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1176287 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1762 8711 9674 8764

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190460793202 28/06/2019 04:56:26
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	28/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		28/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1176287/1	30/07/2019	1.470,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.470,00	176,40	0,00	0,00	1.470,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.470,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
6,00	VOLUME(S)		0,22087	54,660	54,660

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
026169	MICONAZOL 20MG/G,NITRATO C/80GR (ITEM GENERICO) L: 18B53J Q: 300,0000 V: 28/02/2020	30049066	000	5102	TB	300,00	4,90	1.470,00	1.470,00	176,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 340320* Pedido: 1363753 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC530/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 08/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 340320 - PREGAO PRESENCIAL 08/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1149385 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1149385 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1493 8516 7982 7576

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190302027051 29/04/2019 10:23:48
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	29/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		29/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1149385/1	31/05/2019	1.470,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.470,00	176,40	0,00	0,00	1.470,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.470,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
6,00	VOLUME(S)		0,22087	54,660	54,660

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
026169	MICONAZOL 20MG/G,NITRATO C/80GR (ITEM GENERICO) L: 18L16B Q: 300,0000 V: 31/12/2020	30049066	000	5102	TB	300,00	4,90	1.470,00	1.470,00	176,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 340320* Pedido: 1363752 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC530/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 08/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 340320 - PREGAO PRESENCIAL 08/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1196726 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1196726 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1967 2612 4396 6498

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190599419609 19/08/2019 12:06:15
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	19/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		19/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1196726/1	20/09/2019	1.950,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.950,00	351,00	0,00	0,00	1.950,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.950,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
20,00	VOLUME(S)		0,22540	104,200	104,200

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027854	OLEO MINERAL L: 0430117 Q: 600,0000 F: 30/07/19 V: 30/07 /2021 L: 0430120 Q: 400,0000 V: 30/08/2021	30049099	000	5102	FR	1.000,00	1,95	1.950,00	1.950,00	351,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433728 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1998/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1201132 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1201132 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 2011 3213 2016 0377

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190630405011 29/08/2019 15:27:37

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	29/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		29/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1201132/1	30/09/2019	2.153,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.153,00	316,86	0,00	0,00	2.153,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.153,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
30,00	VOLUME(S)		0,11277	74,100	74,100

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
026052	TIMOLOL 5,0MG,MALEATO (ITEM GENERICO) L: B19F0015 Q: 1.000,0000 F: 30/06/19 V: 30/06/2021	30049079	000	5102	FR	1.000,00	1,178	1.178,00	1.178,00	141,36	0,00	12,00	0,00
027854	OLEO MINERAL L: 0430124 Q: 500,0000 V: 30/08/2021	30049099	000	5102	FR	500,00	1,95	975,00	975,00	175,50	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433800 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1998/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1167592 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1167592 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1675 9212 5467 6128

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190413350505 10/06/2019 13:42:50
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	10/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		10/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1167592/1	12/07/2019	2.730,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.730,00	491,40	0,00	0,00	2.730,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.730,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
28,00	VOLUME(S)		0,31556	145,880	145,880

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027854	OLEO MINERAL L: 0430108 Q: 1.400,0000 F: 30/05/19 V: 30/05/2021	30049099	000	5102	FR	1.400,00	1,95	2.730,00	2.730,00	491,40	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1207158 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506548<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1207158 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0967 7291 7800 0491 5500 1001 2071 5818 6990 0249

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190672616098 13/09/2019 12:40:10
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	13/09/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		13/09/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1207158/1	15/10/2019	975,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
975,00	175,50	0,00	0,00	975,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	975,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
10,00	VOLUME(S)		0,11270	52,100	52,100

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027854	OLEO MINERAL L: 0430131 Q: 500,0000 F: 01/09/19 V: 30/09 /2021	30049099	000	5102	FR	500,00	1,95	975,00	975,00	175,50	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433800 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1998/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1179059 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1179059 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1790 5914 9462 0636

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190479249026 04/07/2019 18:00:35
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	04/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		04/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1179059/1	05/08/2019	1.170,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.170,00	210,60	0,00	0,00	1.170,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.170,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
12,00	VOLUME(S)		0,13524	62,520	62,520

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027854	OLEO MINERAL L: 0430112 Q: 600,0000 V: 30/06/2021	30049099	000	5102	FR	600,00	1,95	1.170,00	1.170,00	210,60	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1139596 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1139596 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1395 9611 3913 1149

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190248000693 08/04/2019 07:19:15

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	08/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		08/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1139596/1	10/05/2019	3.900,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.900,00	702,00	0,00	0,00	3.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
40,00	VOLUME(S)		0,45080	213,600	213,600

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027854	OLEO MINERAL L: 0430089 Q: 950,0000 V: 28/02/2021 L: 04 30090 Q: 1.050,0000 V: 28/02/2021	30049099	000	5102	FR	2.000,00	1,95	3.900,00	3.900,00	702,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363764 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1167186 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1167186 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1671 8614 0963 0313

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190411827022 10/06/2019 05:06:37
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	10/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		10/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1167186/1	12/07/2019	3.900,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.900,00	702,00	0,00	0,00	3.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
40,00	VOLUME(S)		0,45080	208,400	208,400

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027854	OLEO MINERAL L: 0430107 Q: 2.000,0000 V: 31/05/2021	30049099	000	5102	FR	2.000,00	1,95	3.900,00	3.900,00	702,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1172984 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1172984 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1729 8412 5731 2276

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190442852171 21/06/2019 11:14:48

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	21/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		21/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
102,00	12,24	0,00	0,00	102,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	102,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00830	4,563	4,563

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190238 Q: 30,0000 V: 01/05/2021	30049099	000	5910	FR	30,00	3,40	102,00	102,00	12,24	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363772 Ped.Bonificado(1363774) Ref. Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1145777 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1145777 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1457 7710 9843 4739

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190281971656 20/04/2019 16:02:05

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	20/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		20/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
102,00	12,24	0,00	0,00	102,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	102,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00830	4,563	4,563

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190105 Q: 30,0000 V: 31/03/2021	30049099	000	5910	FR	30,00	3,40	102,00	102,00	12,24	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363764 Ped.Bonificado(1363765) Ref. Pedido: 1363764 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-1 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1165782 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1165782 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1657 8219 4252 8852

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190405252419 06/06/2019 13:36:51

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
102,00	12,24	0,00	0,00	102,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	102,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00830	4,563	4,563

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190172 Q: 30,0000 V: 01/04/2021	30049099	000	5910	FR	30,00	3,40	102,00	102,00	12,24	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1363769 Ped.Bonificado(1363770) Ref. Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1165781 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1165781 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1657 8117 2217 9762

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190405252341 06/06/2019 13:36:50
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1165781/1	08/07/2019	2.040,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.040,00	244,80	0,00	0,00	2.040,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.040,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9,00	VOLUME(S)		0,16606	91,260	91,260

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190172 Q: 600,0000 V: 01/04/2021	30049099	000	5102	FR	600,00	3,40	2.040,00	2.040,00	244,80	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363769 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1145776 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1145776 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1457 7619 2543 0686

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190281971649 20/04/2019 16:02:05
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	20/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		20/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1145776/1	22/05/2019	2.040,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.040,00	244,80	0,00	0,00	2.040,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.040,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9,00	VOLUME(S)		0,16606	91,260	91,260

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190105 Q: 600,0000 V: 31/03/2021	30049099	000	5102	FR	600,00	3,40	2.040,00	2.040,00	244,80	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363764 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1187664 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1187664 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1876 6411 0291 3102

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190533274510 25/07/2019 15:15:58

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	25/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		25/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
170,00	20,40	0,00	0,00	170,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	170,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,01384	7,605	7,605

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190242 Q: 50,0000 V: 30/05/2021	30049099	000	5910	FR	50,00	3,40	170,00	170,00	20,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1433800 Ped.Bonificado(1433801) Ref. Pedido: 1433800 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1998/19B AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1172983 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1172983 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1729 8312 5507 8465

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190442852114 21/06/2019 11:14:48
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	21/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		21/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1172983/1	23/07/2019	2.040,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.040,00	244,80	0,00	0,00	2.040,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.040,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9,00	VOLUME(S)		0,16606	91,260	91,260

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027201	RANITIDINA 150MG/10ML,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 190238 Q: 600,0000 V: 01/05/2021	30049099	000	5102	FR	600,00	3,40	2.040,00	2.040,00	244,80	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1181449 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1181449 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1814 4911 8489 2010

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190492695577 11/07/2019 05:47:35
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	11/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		11/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1181449/1	12/08/2019	1.436,64						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.436,64	258,60	0,00	0,00	1.436,64

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.436,64

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3,00	VOLUME(S)		0,01134	89,352	89,352

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LF0 5 Q: 3.504,0000 V: 28/02/2021	30049099	000	5102	CA	3.504,00	0,41	1.436,64	1.436,64	258,60	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433783 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2013/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1202511 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506548<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1202511 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0967 7291 7800 0491 5500 1001 2025 1119 7469 3730

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO	135190640583016 02/09/2019 19:03:57

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	02/09/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		02/09/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1202511/1	04/10/2019	63,96						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
63,96	11,51	0,00	0,00	63,96

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	63,96

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00050	3,978	3,978

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LJ8 5 Q: 156,0000 V: 30/06/2021	30049099	000	5102	CA	156,00	0,41	63,96	63,96	11,51	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433873 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2013/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1176293 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1176293 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1762 9319 0386 0030

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190460801964 28/06/2019 05:11:18

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	28/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		28/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1,64	0,30	0,00	0,00	1,64

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,64

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00001	0,102	0,102

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LF0 5 Q: 4,0000 V: 28/02/2021	30049099	000	5910	CA	4,00	0,41	1,64	1,64	0,30	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1361364 Ped.Bonificado(1361365) Ref. Pedido: 1361364 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED519/19-3 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1150520 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1150520 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1505 2019 8664 2258

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190311164875 02/05/2019 13:28:38

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	02/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		02/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1,64	0,30	0,00	0,00	1,64

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,64

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00001	0,102	0,102

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LA3 9 Q: 4,0000 V: 30/01/2021	30049099	000	5910	CA	4,00	0,41	1,64	1,64	0,30	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1361361 Ped.Bonificado(1361362) Ref. Pedido: 1361361 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED519/19-2 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1133909 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1133909 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1339 0919 4572 1521

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190208628597 24/03/2019 09:22:42
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	24/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		24/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1133909/1	25/04/2019	3.276,72						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.276,72	589,81	0,00	0,00	3.276,72

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.276,72

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
7,00	VOLUME(S)		0,02586	203,796	203,796

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 1LB3 9 Q: 7.992,0000 V: 31/01/2021	30049099	000	5102	CA	7.992,00	0,41	3.276,72	3.276,72	589,81	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1361358 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PED519/19-1 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1189357 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1189357 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1893 5710 9469 7173

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190545809123 30/07/2019 16:34:08
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	30/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		30/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1189357/1	02/09/2019	1.369,40						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.369,40	246,49	0,00	0,00	1.369,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.369,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3,00	VOLUME(S)		0,01081	85,170	85,170

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 11f05 Q: 3.340,0000 V: 28/02/2021	30049099	000	5102	CA	3.340,00	0,41	1.369,40	1.369,40	246,49	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433873 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2013/19B NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1189358 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1189358 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1893 5816 1701 1708

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
REMESSA EM BONIFICAÇÃO, DOAÇÃO OU BRINDE	135190545809489 30/07/2019 16:34:11

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	30/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		30/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3,28	0,59	0,00	0,00	3,28

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,28

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00003	0,204	0,204

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017487	SACCHAROMYCES BOULARDII-17LIOFILIZADO 10 L: 11f05 Q: 8,0000 V: 28/02/2021	30049099	000	5910	CA	8,00	0,41	3,28	3,28	0,59	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Bonificado Referente ao Pedido Numero: 1433873 Ped.Bonificado(1433874) Ref. Pedido: 1433873 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC2013/19B AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1185675 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1185675 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0767 7291 7800 0491 5500 1001 1856 7512 9411 8670

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190520939925 22/07/2019 09:09:03
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	22/07/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		22/07/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1185675/1	23/08/2019	26.000,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
26.000,00	4.680,00	0,00	0,00	26.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028889	SOMATROPINA 15MG/1,5ML L: JT5758 Q: 26,0000 V: 31/07 /2020 *** Portaria 344/98 C5	30043911	000	5102	PE	26,00	1000,00	26.000,00	26.000,00	4.680,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1423868 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E4952PC1838 NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1149162 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1149162 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1491 6211 9251 0799

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190299904872 27/04/2019 09:02:33
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	27/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		27/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1149162/1	29/05/2019	20.000,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
20.000,00	3.600,00	0,00	0,00	20.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028889	SOMATROPINA 15MG/1,5ML L: JJ2813 Q: 20,0000 V: 28/02/2020 *** Portaria 344/98 C5	30043911	000	5102	PE	20,00	1000,00	20.000,00	20.000,00	3.600,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1375810 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E3059PC822A NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1152564 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA

0

Nº. 1152564 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1525 6413 9206 3445

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
DEVOLUÇÃO DE VENDA MERC ADQUIRIDA TERCEIROS	135190325200767 08/05/2019 05:59:40

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	08/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
20.000,00	3.600,00	0,00	0,00	20.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
CCR PROPRIO	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PRACA EMILIO MARCONATO 1000	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028889	SOMATROPINA 15MG/1,5ML L: JJ2813 Q: 20,0000 V: 28/02/20 *** Portaria 344/98 C5	30043911	000	1202	PE	20,00	1000,00	20.000,00	20.000,00	3.600,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILDEV REF A NF 1149162 MOTIVO FALTA DE ITEM SOLICITADO POR TMK JOSÉ LOPES LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL	

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1155703 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1155703 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1557 0319 3393 0669

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190345447965 15/05/2019 13:06:20
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	15/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		15/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1155703/1	17/06/2019	20.000,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
20.000,00	3.600,00	0,00	0,00	20.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028889	SOMATROPINA 15MG/1,5ML L: JJ2813 Q: 20,0000 V: 28/02/2020 *** Portaria 344/98 C5	30043911	000	5102	PE	20,00	1000,00	20.000,00	20.000,00	3.600,00	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342166* Pedido: 1375810 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): E3059PC822A NR.PROCESSO CLIENTE: 22466/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342166 - PREGAO PRESENCIAL 20/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1151661 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1151661 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0567 7291 7800 0491 5500 1001 1516 6119 2543 0687

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190320855709 06/05/2019 18:01:21
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	06/05/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		06/05/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1151661/1	05/06/2019	405,75						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
405,75	73,04	0,00	0,00	405,75

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	405,75

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00000	4,523	4,523

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027493	SONDA URETRAL N.12 L: 13221 Q: 750,0000 V: 30/03/2023	90183929	000	5102	PC	750,00	0,541	405,75	405,75	73,04	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. PEDIDO DE COMPRA 001257/2019*P.ADM 12118/2019*PROCESSO S00387/2019*EMPENHO 03852 Pedido: 1393309 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 1393309 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: EXPRESSA LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1194652 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1194652 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1946 5211 7644 9968

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190581998718 12/08/2019 21:18:45
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	12/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		12/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1194652/1	13/09/2019	1.178,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.178,00	141,36	0,00	0,00	1.178,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.178,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
20,00	VOLUME(S)		0,00007	22,000	22,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
026052	TIMOLOL 5,0MG,MALEATO (ITEM GENERICO) L: B19D1663 Q: 18,0000 V: 30/04/2021 L: B19F0014 Q: 862,0000 F: 01/06/19 V: 30/06/2021 L: B19F0015 Q: 120,0000 F: 30/06/19 V: 30/06/2021	30049079	000	5102	FR	1.000,00	1,178	1.178,00	1.178,00	141,36	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1433728 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC1998/19A NR.PROCESSO CLIENTE: 23247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1148840 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1148840 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1488 4019 4893 0282

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190298324612 26/04/2019 14:55:50
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	26/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		26/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1148840/1	28/05/2019	706,80						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
706,80	84,82	0,00	0,00	706,80

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	706,80

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
12,00	VOLUME(S)		0,06019	8,520	8,520

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022385	TIMOLOL 5,0MG,MALEATO (ITEM GENERICO) L: 2667137 Q: 600,0000 V: 28/02/2021	30049077	000	5102	FR	600,00	1,178	706,80	706,80	84,82	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342910* Pedido: 1363772 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC596/19-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 23.247/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342910 - PREGAO PRESENCIAL 30/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1241424 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506056<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1241424 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506056<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 1267 7291 7800 0491 5500 1001 2414 2412 7498 4821

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO		PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DENTRO ESTADO		135190955734846 16/12/2019 16:09:59
INSCRIÇÃO ESTADUAL	**INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO**	**CNPJ**
395060142110		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE LIMEIRA			45.132.495/0001-40	16/12/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
AV ALBERTO FERREIRA N° 179	CENTRO	13480-074		16/12/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
LIMEIRA	1934049726	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1241424/1	17/01/2020	138,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
138,00	24,84	0,00	0,00	138,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	138,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00001	6,000	6,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
029144	TOUCA SANFONADA L: TTEW257 Q: 3.000,0000 F: 30/06/19 V: 30/06/2024	65069900	200	5102	PC	3.000,00	0,046	138,00	138,00	24,84	0,00	18,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45132495000140-RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480-074 UF: SP Pais: BRASILPREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343393* Pedido: 1524105 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): PC3484/19 NR.PROCESSO CLIENTE: 23967/2018 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343393 - PREGAO ELETRONICO 201/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA CEP: 13480074 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 110 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE LIMEIRA) LOCAL DE ENTREGA: RUAPREF. DR. ALBERTO FERREIRA 179 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: LIMEIRA UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Secretaria Municipal de Saúde (SESAU)
Gerência de Suprimentos e Abastecimento (GSA)
Divisão de Almoxarifado de Farmácia (DAF)

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

POR SOLICITAÇÃO DA PARTE INTERESSADA, ATESTAMOS NOS EXATOS TERMOS SOB AS PENAS DA LEI Nº 8.666/93 E SUAS ALTERAÇÕES, PARA FINS DE COMPROVAÇÃO DE **QUALIDADE TÉCNICA**, QUE A EMPRESA **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**, INSCRITA NO CNPJ SOB Nº 67.729.178/0004-91 E INSCRIÇÃO ESTADUAL SOB O Nº 395.060.142.110 COM SEDE NA PC EMILIO MARCONATO, 1000, NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF, JAGUARIUNA-SP, É NOSSA FORNECEDORA DE MEDICAMENTOS EM GERAL, COM ÊNFASE NO PRODUTO DESTACADO ABAIXO O QUAL ATÉ A PRESENTE DATA, VEM CUMPRINDO CORRETAMENTE AOS COMPROMISSOS ASSUMIDOS NO CONTRATO, FORNECENDO PRODUTOS DE QUALIDADE, CUMPRINDO PRAZOS E QUANTIDADES, SEM DAR MOTIVOS A QUEIXAS E/OU RECLAMAÇÕES.

ITEM/DESCRIÇÃO	QUANTIDADE	NOTA FISCAL	DATA DA EMISSÃO
ACIDO FOLINICO 15MG	8000 CP	1300296	22/05/2020
ADENOSINA 6MG	400 AP	1321868	14/07/2020
ADENOSINA 6MG	300 AP	1363444	30/10/2020
ADRENALINA (EPINEFRINA) 1MG/ML	7500 AP	1372373	24/11/2020
AMIODARONA 200MG, CLORIDRATO	170000 CP	1295064	08/05/2020
AMIODARONA 200MG, CLORIDRATO	90000 CP	1318249	06/07/2020
AMOXICILINA 500MG	217480 CA	1260511	15/02/2020
AMOXICILINA 500MG	80 CA	1260512	15/02/2020
AMOXICILINA 500MG	632520 CA	1260510	15/02/2020
ATROPINA 0,25MG, SULFATO	300 AP	1347873	18/09/2020
BROMETO DE IPRATROPIO 0.025%	3800 FR	1280356	01/04/2020
BROMETO DE N-BUTILESCOPOLAMINA 20MG	45500 AP	1287918	20/04/2020
BROMETO DE N-BUTILESCOPOLAMINA 20MG	14000 AP	1265032	27/02/2020
BROMETO DE N-BUTILESCOPOLAMINA 20MG	25000 AP	1271215	12/03/2020
BROMETO DE N-BUTILESCOPOLAMINA 20MG	25000 AP	1271294	13/03/2020
BROMOPRIDA 10MG/2ML	27500 AP	1271294	13/03/2020
BROMOPRIDA 10MG/2ML	17000 AP	1281718	03/04/2020
BROMOPRIDA 10MG/2ML	27500 AP	1271215	12/03/2020
BROMOPRIDA 10MG/2ML	26000 AP	1253990	30/01/2020
CARBAMAZEPINA 100MG/5ML	7000 FR	1259816	13/02/2020
CEFALEXINA MONOHIDRATADA 250MG/5ML 100ML	10000 FR	1350600	28/09/2020
CEFALEXINA MONOHIDRATADA 250MG/5ML 100ML	2036 FR	1301014	25/05/2020

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 15/01/2021 09:55:50 que o documento de hash (SHA-256) 9330f61252d12b841bdffd48ec0644f2477a8db76da880dbc463a49c7b605a6b foi validado em 15/01/2021 09:52:55 através da transação blockchain 0x601c79855f0652a73ba72291c6b9fbb86613ccbed83b440df1f5873f918fc39b e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15022)

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Secretaria Municipal de Saúde (SESAU)
Gerência de Suprimentos e Abastecimento (GSA)
Divisão de Almoxarifado de Farmácia (DAF)

CEFALEXINA MONOHIDRATADA 250MG/5ML 100ML	3912 FR	1309998	17/06/2020
CEFALEXINA MONOHIDRATADA 250MG/5ML 100ML	6179 FR	1309999	17/06/2020
CEFALEXINA MONOHIDRATADA 250MG/5ML 100ML	793 FR	1314266	26/06/2020
CEFALEXINA MONOHIDRATADA 250MG/5ML 100ML	4080 FR	1304015	02/06/2020
CIPROFLOXACINO 500MG, CLORIDRATO	200 CP	1270001	11/03/2020
CIPROFLOXACINO 500MG, CLORIDRATO	160000 CP	1270000	11/03/2020
DESLANOSIDEO 0,2MG/ML	40 AP	1280692	02/04/2020
DESLANOSIDEO 0,2MG/ML	410 AP	1280691	02/04/2020
DESLANOSIDEO 0,2MG/ML	240 AP	1254512	31/01/2020
DESLANOSIDEO 0,2MG/ML	10 AP	1254513	31/01/2020
DIAZEPAM 5MG	630300 CP	1365370	05/11/2020
DIAZEPAM 5MG	22400 CP	1310706	18/06/2020
DIAZEPAM 5MG	100 CP	1365371	05/11/2020
DIAZEPAM 5MG	877600 CP	1320677	10/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	120020 CP	1318312	06/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	10 CP	1318313	06/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	10 CP	1333448	11/08/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	162470 CP	1333447	11/08/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	199980 CP	1313159	24/06/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	220010 CP	1318256	06/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	10 CP	1318188	06/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	320000 CP	1318187	06/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	25080 CP	1318111	06/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	10 CP	1318257	06/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	99990 CP	1278505	30/03/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	157530 CP	1320086	09/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	294920 CP	1319978	09/07/2020
DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG	10 CP	1319979	09/07/2020
DOBUTAMINA 250MG, CLORIDRATO	190 AP	1278854	30/03/2020
DOBUTAMINA 250MG, CLORIDRATO	150 AP	1317060	02/07/2020
DOBUTAMINA 250MG, CLORIDRATO	90 AP	1363466	30/10/2020
ESPIRONOLACTONA 100MG	2000 CP	1289503	24/04/2020
ESTRIOL 1MG/G	405 TB	1268624	06/03/2020
ESTRIOL 1MG/G	595 TB	1272437	16/03/2020
FENOBARBITAL 200MG AMP X 2ML	700 AP	1299936	21/05/2020
FENOBARBITAL 200MG AMP X 2ML	250 AP	1346539	16/09/2020
FITOMENADIONA 10MG/1ML (VIT.K1) IM	280 AP	1344902	11/09/2020
FITOMENADIONA 10MG/1ML (VIT.K1) IM	20 AP	1344903	11/09/2020
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	800000 CA	1381221	16/12/2020
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	60 CA	1381272	16/12/2020
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	30 CA	1381222	16/12/2020
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	800000 CA	1381243	16/12/2020
FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	900000 CA	1381271	16/12/2020

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 15/01/2021 09:55:50 que o documento de hash (SHA-256) 9330f61252d12b841bdffd48ec0644f2477a8db76da880dbc463a49c7b605a6b foi validado em 15/01/2021 09:52:55 através da transação blockchain 0x601c79855f0652a73ba72291c6b9fbb86613ccbed83b440df1f5873f918fc39b e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15022)

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Secretaria Municipal de Saúde (SESAU)
Gerência de Suprimentos e Abastecimento (GSA)
Divisão de Almoxarifado de Farmácia (DAF)

FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO	30 CA	1381244	16/12/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	200000 CP	1300297	22/05/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	30000 CP	1289251	23/04/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	150000 CP	1299231	20/05/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	1010000 CP	1311772	19/06/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	500000 CP	1291943	29/04/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	100000 CP	1302803	29/05/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	800000 CP	1311779	19/06/2020
GLIBENCLAMIDA 5MG	110000 CP	1307402	09/06/2020
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	400 CP	1276325	24/03/2020
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	900000 CP	1301441	26/05/2020
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	1390600 CP	1276324	24/03/2020
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	635000 CP	1322196	15/07/2020
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	535000 CP	1307602	10/06/2020
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	1109400 CP	1271212	12/03/2020
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	100 CP	1322197	15/07/2020
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	10000 FA	1263582	21/02/2020
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	10000 FA	1313090	24/06/2020
HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO	3000 FA	1350396	25/09/2020
LIDOCAINA 2% S/V 5ML, CLORIDRATO	9700 AP	1281947	03/04/2020
LIDOCAINA 2% S/V 5ML, CLORIDRATO	5300 AP	1269719	10/03/2020
LIDOCAINA 2% S/V 5ML, CLORIDRATO	12000 AP	1317814	06/07/2020
METILDOPA 250MG	450 CP	1330089	04/08/2020
METILDOPA 250MG	250000 CP	1266235	03/03/2020
METILDOPA 250MG	390 CP	1330241	04/08/2020
METILDOPA 250MG	100000 CP	1330088	04/08/2020
METILDOPA 250MG	250000 CP	1330240	04/08/2020
METILDOPA 250MG	250000 CP	1266562	03/03/2020
METILDOPA 250MG	250000 CP	1266653	03/03/2020
METILDOPA 250MG	390 CP	1330276	04/08/2020
METILDOPA 250MG	250000 CP	1266711	03/03/2020
METILDOPA 250MG	250000 CP	1330275	04/08/2020
MICONAZOL 20MG/G,NITRATO C/28GR	16000 TB	1266944	04/03/2020
MIDAZOLAM 50MG	6000 AP	1279183	31/03/2020
NIFEDIPINA 10MG	7000 CP	1304937	03/06/2020
NIFEDIPINA 10MG	200 CP	1304938	03/06/2020
NIFEDIPINA 10MG	8000 CP	1304676	03/06/2020
NIFEDIPINA 10MG	100 CP	1304677	03/06/2020
NITROPRUSSIATO DE SODIO DIIDRATADO 50MG	1 AP	1344903	11/09/2020
NITROPRUSSIATO DE SODIO DIIDRATADO 50MG	70 AP	1258681	12/02/2020
NITROPRUSSIATO DE SODIO DIIDRATADO 50MG	224 AP	1344902	11/09/2020

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 15/01/2021 09:55:50 que o documento de hash (SHA-256) 9330f61252d12b841bdffd48ec0644f2477a8db76da880dbc463a49c7b605a6b foi validado em 15/01/2021 09:52:55 através da transação blockchain 0x601c79855f0652a73ba72291c6b9fbb86613ccbed83b440df1f5873f918fc39b e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15022)

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Secretaria Municipal de Saúde (SESAU)
Gerência de Suprimentos e Abastecimento (GSA)
Divisão de Almoxarifado de Farmácia (DAF)

NITROPRUSSIATO DE SODIO DIIDRATADO 50MG	80 AP	1275502	21/03/2020
NITROPRUSSIATO DE SODIO DIIDRATADO 50MG	100 AP	1299795	21/05/2020
OXITOCINA 5UI/ML	500 AP	1255008	01/02/2020
PARACETAMOL 500MG	95000 CP	1372986	25/11/2020
PARACETAMOL 500MG	891000 CP	1271259	12/03/2020
PARACETAMOL 500MG	208500 CP	1307396	09/06/2020
PENICILINA G BENZATINA 600.000UI S/DIL	3850 FA	1284543	09/04/2020
PENICILINA G BENZATINA 600.000UI S/DIL	1100 FA	1281376	02/04/2020
PENICILINA G BENZATINA 600.000UI S/DIL	1550 FA	1272457	16/03/2020
PERMETRINA 1% LOCAO	1200 FR	1266944	04/03/2020
PERMETRINA 1% LOCAO	800 FR	1263113	21/02/2020
PERMETRINA 5% LOCAO	1950 FR	1269987	11/03/2020
PERMETRINA 5% LOCAO	600 FR	1263113	21/02/2020
PERMETRINA 5% LOCAO	450 FR	1266944	04/03/2020
SULFAMETOXAZOL 400MG,TRIMETOPRIMA 80MG	380000 CP	1259833	13/02/2020
SULFATO FERROSO 125MG/ML	2000 FR	1254198	30/01/2020
SULFATO FERROSO 40MG	13500 CP	1262556	20/02/2020
SULFATO FERROSO 40MG	688500 CP	1262495	20/02/2020
SULFATO FERROSO 40MG	500000 CP	1260524	15/02/2020
SULFATO FERROSO 40MG	203000 CP	1300904	25/05/2020
SULFATO FERROSO 40MG	198000 CP	1268336	06/03/2020
SULFATO FERROSO 40MG	397000 CP	1301745	26/05/2020
TROPICAMIDA 10MG/ML	200 FR	1254200	30/01/2020
TROPICAMIDA 10MG/ML	150 FR	1253977	30/01/2020
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	11000 FR	1279008	30/03/2020
VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A	3000 FR	1254517	31/01/2020
VIT A 1000UI + VIT D 400UI + OX ZINCO 100MG	20000 TB	1263113	21/02/2020

Atenciosamente,

Campo Grande – MS, 13 de Janeiro de 2021.

Diego Loureiro Ribas
Farmacêutico
CRF/MS 3922

Diego Loureiro Ribas
Farmacêutico
Divisão de Almoxarifado de Farmácia
(067) 2020-1822

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 15/01/2021 09:55:50 que o documento de hash (SHA-256) 9330f61252d12b841bdffd48ec0644f2477a8db76da880dbc463a49c7b605a6b foi validado em 15/01/2021 09:52:55 através da transação blockchain 0x601c79855f0652a73ba72291c6b9fbb86613ccbed83b440df1f5873f918fc39b e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 15022)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **9330f61252d12b841bdffd48ec0644f2477a8db76da880dbc463a49c7b605a6b** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Matic Network, sob o identificador único denominado NID **15022** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"CAMPO GRANDE 13.01.21"**, cujo assunto é descrito como **"CAMPO GRANDE 13.01.21"**, faz prova de que em **15/01/2021 09:52:44**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **15/01/2021 09:55:43** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x601c79855f0652a73ba72291c6b9fbb86613ccbed83b440df1f5873f918fc39b**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://explorer.matic.network/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Estado de Mato Grosso do Sul
Secretaria Municipal de Administração
Central Municipal de Compras e Licitações

ATA DE REGISTRO DE PREÇOS

Processo Administrativo nº 94.198/2014-44
Ata de Registro de Preços n. 11/2015

Ata de Registro de Preços para aquisição de medicamentos I para atender as necessidades da Secretaria Municipal de Saúde.

O **MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE**, pessoa jurídica de direito público interno, com sede Av. Afonso Pena, 3297, inscrito no CNPJ/MF sob o n.º 03.501.509/0001-06, por intermédio da **SECRETARIA MUNICIPAL DE ADMINISTRAÇÃO**, neste ato representada pelo Sr. **WILSON DO PRADO**, brasileiro, casado, advogado, portador da Cédula de Identidade RG n. 18732799 SSP/SP e CPF n. 057.804.818-67, residente na Rua Euclides da Cunha, 349, ap. 901, Jardim dos Estados, Campo Grande - MS, na qualidade de representante do órgão gerenciador do Sistema Registro de Preços, nos termos do art. 1º, parágrafo único, do Decreto Municipal n. 12.480, de 11 de novembro de 2014, doravante denominado(a) ADMINISTRAÇÃO e as empresas abaixo qualificadas, doravante denominadas COMPROMITENTES FORNECEDORES, resolvem firmar a presente **ATA DE REGISTRO DE PREÇOS E TERMO DE COMPROMISSO DE FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS**, de acordo com o resultado da licitação publicada no Diário Oficial do Município n. 4.249, do dia 13 de abril de 2015, pág. 18, decorrente da licitação na modalidade Pregão Eletrônico n. **71/2014,** autorizado pelo processo n. **94.201/2014-57 e outros,** regida pela Lei Federal n. 10.520/02, subsidiariamente pela Lei n. 8.666/93, bem como pelos Decretos Municipais n. 9.623, de 18 de maio de 2006 e n. 12.480, de 11 de novembro de 2014, pelas condições deste edital, termos da proposta e mediante as cláusulas e condições a seguir estabelecidas:

AUROBINBO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob n. 04.301.884/0001-75, com sede na Via Principal, 06, s/n, Quadra 09, Módulo 12/15, Daia, na cidade de Anápolis - GO, neste ato representada pelo Sr. CALAMBUR SUBRAMANIAN BALAJI, indiano, casado, portador do RNE nº V224751-V e do CPF/MF n. 729.778.681-00, residente e domiciliado na Av. Jandira, 226, Ap. 222-A, Indianápolis /SP, **vencedora do item 01.**

COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob n. 67.729.178/0004-91, com sede na Rua da Saudade, 45-A, Campo da Mogiana, na cidade de Poços de Caldas - MG, neste ato representada pela Sra. LETICIA DE MELO CORTEZ, brasileira, casada, portadora do RG nº 28.263.287-6 SSP/SP e do

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

CPF/MF n. 268.311.098-70, residente e domiciliado na Rua 21, nº 459, Ap. 231, Jardim Rio Claro, na cidade de Rio Claro/SP, **vencedora dos itens 05, 07, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19 e 20.**

DIMASTER COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob n. 02.520.829/0001-40, com sede na Rodovia BR 480, nº 180, na cidade de Barão de Cotegipe - RS, neste ato representada pelo Sr. ADAIR LUIS ROSA, brasileiro, casado, portador do RG nº 9063791413 SSP/RS e do CPF/MF n. 918.608.810-68, residente e domiciliado na Rua Guia Lopes, 299, ap. 102, bairro Amambai, na cidade de Campo Grande/MS, **vencedora dos itens 06 e 08.**

FRESENIUS KABI BRASL LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob n. 49.324.221/0001-04, com sede na Av. Marginal Projetada, 1652, Jardim Mutinga, na cidade de Barueri - SP, neste ato representada pelo Sr. LAERTE SIQUEIRA JUNIOR, brasileiro, casado, portador do RG nº 32.213.352-X SSP/SP e do CPF/MF n. 215.115.298-73, residente e domiciliado na Rua Dr. Tolmino Martini, 52, Jardim Quinta das Videiras, na cidade de Jundiaí/SP, **vencedora do item 09.**

GEOLAB INDUSTRIA FARMACÊUTICA S/A, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob n. 03.485.572/0001-04, com sede na VP 01B, quadra 08B, Módulo 1/8, Daia, Goiânia - GO, neste ato representada pelo Sr. CESAR PEDRO MARTINS DA SILVA, brasileiro, representante comercial, portador do RG nº 5.223.802-1 SSP/PR e do CPF/MF n. 706.939.009-20, residente e domiciliada na Rua Aline, 22,643 – Bosque de Avilan, Campo Grande - MS, **vencedora do item 14.**

HOSPFAR INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob n. 26.921.908/0001-21, com sede na Rua 03, nº 975, Setor Morais, Goiânia - GO, neste ato representada pela Sra. DENIZE DAS GRAÇAS MOURA, brasileira, casada, portadora do RG nº 36142392 DGPC-GO e do CPF/MF n. 870.865.901-00, residente e domiciliada na Rua RB-2, qd 31, lote 05, Recanto do Bosque, na cidade de Goiânia/GO, **vencedora dos itens 02 e 11.**

NATULAB LABORATÓRIO S/A, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob n. 02.456.955/0001-83, com sede na Rua H, nº 02, Galpão III, Urbis II, Santo Antônio de Jesus - BA, neste ato representada pela Sra. LUCIANA DUARTE, brasileira, divorciada, portadora do RG nº 3.193.299 SSP/SC e do CPF/MF n. 712.048.309-91, residente e domiciliada na Rua Bertoldo Todtt, 113, na cidade de Busque/SC, **vencedora do item 21.**

CLÁUSULA PRIMEIRA - DO OBJETO

1.1. O presente termo tem por objetivo e finalidade a **aquisição de medicamentos**, especificados no **Anexo Único desta Ata**, em conformidade com as propostas vencedoras da licitação, visando a constituição do Sistema Registro de Preços firmando compromisso de fornecimento dos produtos aos órgãos e entidades usuários do sistema, nas condições

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

definidas no ato convocatório, seus anexos, propostas de preços e ata do Pregão Eletrônico n. **71/2014**, que integram este instrumento independente de transcrição, pelo prazo de validade do registro.

1.2. A existência de preços registrados não obriga a Administração a firmar contratações com os respectivos fornecedores ou a contratar a totalidade dos bens registrados, sendo-lhe facultada a utilização de outros meios permitidos pela legislação relativa às licitações, sem cabimento de recurso, sendo assegurado ao beneficiário do registro de preços preferência em igualdades de condições.

CLÁUSULA SEGUNDA - DO PREÇO E REVISÃO

2.1. O preço unitário para fornecimento do objeto de registro será o de menor preço inscrita na ata do Pregão Eletrônico n. **71/2014**, Processo Administrativo n. **94.201/2014-57 e outros**, de acordo com a ordem de classificação das respectivas propostas de que integram este instrumento independente de transcrição, pelo prazo de validade do registro, cujos preços finais se encontram descritos no anexo único desta Ata.

2.1.1. Os preços serão fixos e irreajustáveis durante a vigência do Registro de Preços, resguardado o direito ao reequilíbrio econômico e financeiro.

2.2. A revisão dos preços poderá ocorrer quando da incidência das situações previstas na alínea "d" do inciso II e do § 5.º do art. 65 da Lei n. 8.666/93 e alterações e do Decreto Municipal n. 12.480/2014 (situações supervenientes e imprevistas, força maior, caso fortuito ou fato do príncipe, que configurem álea econômica extraordinária e extracontratual) devidamente comprovadas e se dará seguinte forma:

2.2.1. Na ocorrência do preço registrado tornar-se superior ao preço praticado no mercado, a SEMAD/CECOM notificará a fornecedora com o primeiro menor preço registrado para o item visando a negociação para a redução de preços e sua adequação ao do mercado, mantendo o mesmo objeto cotado, qualidade e especificações.

2.2.2. Dando-se por infrutífera a negociação de redução dos preços, a SEMAD/CECOM formalmente desonerará a fornecedora em relação ao item e cancelará o seu registro, sem prejuízos das penalidades cabíveis.

2.2.3. Simultaneamente procederá a convocação das demais fornecedoras, respeitada a ordem de classificação visando estabelecer igual oportunidade de negociação.

2.3. No transcurso da negociação prevista no subitem 2.2., ficará o fornecedor condicionado a atender as solicitações de fornecimento dos órgãos ou entidade usuários nos preços inicialmente registrados;

2.4. A critério da Administração poderá ser cancelado o registro de preços para o item e instaurada nova licitação para a aquisição ou contratação ao produto objeto de registro, sem

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

que caiba direito de recurso ou indenização.

2.5. Caso a Administração entenda pela revisão dos preços, o novo preço será consignado, através de apostilamento na Ata de Registro de Preços, ao qual estarão os fornecedores vinculados.

CLÁUSULA TERCEIRA - DO PRAZO DE VALIDADE DO REGISTRO DE PREÇOS

3.1. A vigência do presente instrumento será de **01 (um) ano**, conforme o Decreto Municipal n. 12.480/2014, contados da data de publicação de seu extrato Diário Oficial do Município, vedada sua prorrogação.

CLÁUSULA QUARTA - DOS USUÁRIOS DO REGISTRO DE PREÇOS

4.1. Serão usuários do Registro de Preços os órgãos da Administração direta e indireta, autarquias, empresas públicas e fundações do Município de Campo Grande, estado de Mato Grosso do Sul, que manifestaram interesse em sua participação.

4.2. Caberá aos órgãos ou entidades usuários a responsabilidade, após contratação, pelo controle do cumprimento de todas as obrigações relativas ao fornecimento, inclusive aplicação das sanções previstas neste edital.

4.3. Caberá ainda aos órgãos ou entidades usuários informarem ao gerenciador da Ata de Registro de Preços, do não comparecimento da fornecedora para a retirada da nota de empenho, ordem de fornecimento ou instrumento equivalente, conforme o caso, visando à convocação dos remanescentes e aplicação das penalidades cabíveis ao fornecedor faltoso.

4.4. Poderá utilizar-se da Ata de Registro de Preços qualquer órgão ou entidade da Administração Pública que não tenha participado do certame, mediante prévia consulta à SEMAD/CECOM, desde que haja saldos remanescentes dos órgãos ou entidades usuários do registro.

4.5. Aos órgãos ou entidades usuários da Ata de Registro de Preços, fica vedada a aquisição de produtos com preços superiores aos registrados, devendo notificar a SEMAD/CECOM os casos de licitações com preços inferiores a estes.

4.6. A Administração Municipal não se obriga a firmar contratações oriundas do Sistema Registro de Preços ou nas quantidades estimadas, ficando-lhe facultada a utilização de outros meios para aquisição de item, respeitada a legislação relativa às licitações, sendo assegurado ao beneficiário do Registro de Preços preferência em igualdade de condições.

CLÁUSULA QUINTA – DOS DIREITOS E OBRIGAÇÕES DAS PARTES

5.1. Compete à SEMAD/CECOM:

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

5.1.1. Optar pela contratação ou não dos bens ou serviços decorrentes do Sistema Registro de Preços ou das quantidades estimadas, ficando-lhe facultada a utilização de outros meios para aquisição de item, respeitada a legislação relativa às licitações, sendo assegurado ao beneficiário do Registro de Preços preferência em igualdade de condições, sem que caiba recurso ou indenização;

5.1.2. Indicar para os Órgãos e Entidades Usuários do Registro de Preços os fornecedores e seus respectivos saldos, visando subsidiar os pedidos de compras, respeitada a ordem de registro e os quantitativos a serem fornecidos;

5.1.3. Decidir sobre a revisão ou cancelamento dos preços registrados no prazo máximo de 10 (dez) dias úteis, salvo motivo de força maior devidamente justificado no processo;

5.1.4. Gerenciar o registro de preço e acompanhar, periodicamente, os preços praticados no mercado para os bens registrados e nas mesmas condições de fornecimento, para fins de controle e fixação do valor máximo a ser paga pela Administração;

5.1.5. Emitir a autorização de compra;

5.1.6. Dar preferência de contratação com o detentor do registro de preços ou conceder igualdade de condições, no caso de contrações por outros meios permitidos pela legislação;

5.1.7. Aplicar as penalidades cabíveis, nas situações previstas no subitem 11.1 e seus incisos, e inciso III do subitem 11.3, e o subitem 11.4 desta Ata.

5.1.8. Cancelar o registro de preços quando presentes as situações previstas na Cláusula Sexta deste documento;

5.2. Compete aos Órgãos ou Entidades Usuários:

5.2.1. Firmar ou não a contratação do objeto de registro de preço ou contratar nas quantidades estimadas;

5.2.2. Proporcionar ao compromitente fornecedor todas as condições para o cumprimento de suas obrigações e entrega dos produtos dentro das normas estabelecidas no edital;

5.2.3. Proceder à fiscalização da contratação, mediante controle do cumprimento de todas as obrigações relativas ao fornecimento, inclusive à aplicação das sanções previstas neste edital;

5.2.4. Informar ao Gerenciador da Ata, da inexecução total do compromisso, caracterizada pelo não comparecimento da fornecedora para a retirada da Nota de Empenho, Ordem de Fornecimento ou instrumento equivalente, conforme o caso, visando à convocação dos remanescentes;

5.2.5. Aplicar as penalidades de sua competência ao fornecedor faltoso;

5.2.6. Comunicar a SEMD/CECOM dos casos de licitações com preços inferiores aos

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec4727855676218936566 69df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

registrados em Ata;

5.2.7. Rejeitar, no todo ou em parte, o produtos entregues em desacordo com as obrigações assumidas pelo compromitente fornecedora;

5.2.8. Efetuar os pagamentos dentro das condições estabelecidas no edital;

5.3. Compete ao Compromitente Fornecedor(a):

5.3.1. Entregar os produtos nas condições estabelecidas no edital e seus anexos e atender todos os pedidos de contratação, durante o período de duração do registro de Preços, de acordo com a sua capacidade de fornecimento fixada na proposta de preço de sua titularidade, observando as quantidades, prazos e locais estabelecidos pelo Órgão Usuário da Ata de Registro de Preços;

5.3.2. Manter, durante a vigência do registro de preços, a compatibilidade de todas as obrigações assumidas e as condições de habilitação e qualificação exigidas na licitação;

5.3.3. Substituir os produtos recusados pelo órgão ou entidade usuária, sem qualquer ônus para a Administração, no prazo máximo de 05 (cinco) dias, independentemente da aplicação das penalidades cabíveis;

5.3.4. Ter revisado ou cancelado o registro de seus preços, quando presentes os pressupostos previstos na cláusula segunda desta Ata;

5.3.5. Atender a demanda dos órgãos ou entidade usuários, durante a fase da negociação de revisão de preços de que trata a cláusula segunda desta Ata, com os preços inicialmente registrados;

5.3.6. Vincular-se ao preço máximo (novo preço) definido pela Administração, resultante do ato de revisão;

5.3.7. Ter direito de preferência ou, igualdade de condições caso a Administração optar pela contratação dos bens ou serviços objeto de registro por outros meios facultados na legislação relativa às licitações.

5.3.8. Responsabilizar-se pelos danos causados diretamente à Administração ou a terceiros, decorrentes de sua culpa ou dolo até a entrega do objeto de registro de preços.

5.3.9. Receber os pagamentos respectivos nas condições pactuadas no item 8 do edital e na cláusula oitava do presente instrumento.

CLÁUSULA SEXTA - DO CANCELAMENTO DOS PREÇOS REGISTRADOS

6.1. Os preços registrados poderão ser cancelados automaticamente, por decurso do prazo de vigência, quando não restarem fornecedores ou ainda pela Administração quando a

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

compromitente fornecedora:

a) Descumprir as condições da ata de registro de preços;
b) Não retirar o instrumento equivalente no prazo estipulado ou descumprir exigências da Ata a que estiver vinculado, sem justificativa aceitável;
c) Não aceitar reduzir o seu preço registrado, na hipótese deste se tornar superior àqueles praticados no mercado;
d) Sofrer sanção prevista nos incisos III ou IV do caput do art. 87, da Lei n. 8.666/93, ou no art. 7° da Lei Federal n. 10.520, de 2002.
e) Ser causa a rescisão administrativa do ajuste decorrente do registro de preços por motivos elencados no art. 77 e seguintes da Lei n. 8.666/83;
f) Por razão de interesse público, devidamente motivado;
g) Por requerimento do detentor da Ata, mediante deferimento da Administração frente a comprovação da impossibilidade do cumprimento das obrigações assumidas, sem prejuízo das penalidades previstas no instrumento convocatório, neste Termo, bem como perdas e danos.

6.2. Será assegurado o contraditório e a ampla defesa do interessado, no respectivo processo, no prazo de 05 (cinco) dias úteis, contados da notificação ou publicação.

CLÁUSULA SETIMA – DO FORNECIMENTO, LOCAL E PRAZO DE ENTREGA

7.1. Os produtos deverão ser entregues conforme solicitação dos órgãos participantes da Ata de Registro de Preços, no local a ser indicado, no prazo de 05 (cinco) dias após o recebimento da ordem de fornecimento, requisição, nota de empenho ou instrumento legal equivalente.

7.2. Ficará a cargo da contratada as despesas, como seguros, transporte, tributos, encargos trabalhistas e previdenciários, decorrentes da entrega;

7.3. A Contratada ficará obrigada a trocar, às suas expensas, o produto que vier a ser recusado em no máximo 05 dias, sendo que o ato de recebimento não importará sua aceitação;
7.4. Independentemente da aceitação, a Contratada garantirá a qualidade dos produtos obrigando-se a repor aqueles que não forem aceitos;

7.5. A validade dos produtos desta licitação deverá ser de no mínimo 70% do respectivo prazo de validade contido na embalagem, a contar da data de entrega da mesma.

7.6. Os materiais entregues serão recebidos:

7.6.1. Provisoriamente, para efeito de posterior verificação da conformidade do fornecimento, acompanhado por funcionário designado pelo órgão solicitante;
7.6.2. Definitivamente, após a verificação da qualidade do fornecimento e consequente aceitação, de acordo com o Art. 73, inciso II alíneas "a" e "b" da Lei n. 8666/93.

7.7. Os quantitativos de fornecimento serão os fixados em nota de empenho e/ou contrato e

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

observarão obrigatoriamente os valores registrados em Ata de Registro de Preços.

7.8. Caso a fornecedora classificada não puder fornecer os produtos solicitados, ou o quantitativo total requisitado ou parte dele, deverá comunicar o fato ao órgão requisitante e à SEMAD/CECOM, por escrito, no prazo máximo de **24 (vinte e quatro) horas**, a contar do recebimento da nota de empenho, ordem de fornecimento ou instrumento equivalente.

7.9. Caso a fornecedora detentora da Ata se recusar ao recebimento da nota de empenho ou instrumento equivalente, no prazo de **05 (cinco) dias**, a contar da notificação por meio hábil (fax ou e-mail), a Administração convocará a segunda melhor classificada para efetuar o fornecimento, e assim sucessivamente quanto as demais classificadas, facultando aos faltosos as penalidades cabíveis.

7.10. Os produtos objeto desta Ata, deverão ser entregues acompanhados de notas fiscais distintas, ou seja, de acordo com a ordem de utilização, dela devendo constar o número da Ata de Registro de Preços, o produto, o valor unitário, a quantidade, o valor total e o local da entrega, além das demais exigências legais.

7.11. As despesas relativas à entrega dos produtos correrão por conta exclusiva da fornecedora detentora da ata.

CLÁUSULA OITAVA - DO PAGAMENTO

8.1. O pagamento será efetuado em até **30 (trinta) dias**, após a entrega mediante a apresentação da Nota(s) Fiscal(is).

8.2. Na Nota Fiscal/Fatura deverá constar o número do empenho, a quantidade, o preço unitário e o total dos produtos expressos em reais.

8.3. A Empresa vencedora dever indicar, com a documentação fiscal, o número de sua conta bancária através da qual poderá ser efetuado o pagamento das despesas.

8.4. Os pagamentos serão efetuados somente mediante apresentação das certidões de regularidade junto ao Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) e do Fundo de Garantia por Tempo de Serviço (FGTS) e da Fazenda Pública Municipal (caso o município sede for Campo Grande/MS, a comprovação dar-se-á através da apresentação da Certidão Negativa de Débitos Gerais – CNDG), deverá estar devidamente assinada pelos responsáveis e acompanhada da guia DAM paga.

CLÁUSULA NONA – DA PUBLICAÇÃO

9.1. A presente Ata de Registro de Preços será publicada na forma de extrato no Diário Oficial do Município.

9.2. Os preços registrados serão publicados trimestralmente para orientação da administração,

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

no Diário Oficial do Município.

CLÁUSULA DÉCIMA - DA DOTAÇÃO ORÇAMENTÁRIA

10.1. As despesas decorrentes da contratação dos produtos da presente Ata de Registro de Preços correrão a cargo dos Órgãos ou Entidades Usuários da Ata, cujos Programas de Trabalho e Elementos de Despesas constarão nas respectivas notas de empenho, contrato ou documento equivalente, observada as condições estabelecidas no edital e ao que dispõe o artigo 62, da Lei n. 8.666/93 e alterações.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - DAS PENALIDADES E DAS MULTAS

11.1. Pelo descumprimento da obrigação assumida, caracterizado pela recusa da fornecedora em assinar o contrato, aceitar ou retirar a nota de empenho ou documento equivalente fora do prazo estabelecido, ressalvados os casos previstos em lei, devidamente informados e aceitos, ficará a fornecedora, sujeito às seguintes penalidades a juízo do órgão usuário/aderente ou da SEMAD/CECOM no que lhe couber:

I. Multa de 10% (dez por cento) sobre o valor constante da nota de empenho e/ou contrato;

II. Cancelamento do preço registrado;

III. Suspensão temporária de participação em licitação e impedimento de contratar com a administração por prazo de até 05 (cinco) anos.

11.2. As sanções previstas nos incisos anteriores poderão ser aplicadas cumulativamente.

11.3. Por atraso injustificado na execução do contrato:

I. Multa moratória de 1% (um por cento), por dia útil, sobre o valor da prestação em atraso até o décimo dia;

II. Rescisão unilateral do contrato após o décimo dia de atraso e,

III. Cancelamento do preço registrado.

11.4. Por inexecução total ou execução irregular do contrato de fornecimento ou de prestação de serviço:

I. Advertência, por escrito, nas faltas leves;

II. Multa de 10% (dez por cento) sobre o valor correspondente à parte não cumprida ou da totalidade do fornecimento ou serviço não executado pela fornecedora;

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

III. Suspensão temporária de participação em licitação e impedimento de contratar com a administração por prazo de até 05 (cinco) anos;

IV. Declaração de inidoneidade para licitar ou contratar com a Administração Pública, enquanto perdurarem os motivos determinantes da punição ou até que seja promovida a reabilitação perante a própria autoridade que aplicou a penalidade.

11.5. A penalidade de multa, estabelecida no inciso II, poderá ser aplicada juntamente com as sanções previstas nos incisos I, III e IV do subitem acima, sem prejuízo da rescisão unilateral do instrumento de ajuste por qualquer das hipóteses prescritas nos art. 77 a 80 da Lei n. 8.666/93.

11.6. Apresentação de documentação falsa, não manutenção da proposta e cometimento de fraude fiscal, acarretará sem prejuízo das demais cominações legais:

I. suspensão temporária de participação em licitação ou impedimento de contratar com a Administração de até 05 (cinco) anos e descredenciamento do Certificado de Registro Cadastral.

11.7. A empresa que não recolher as multas tratadas nos incisos anteriores no prazo máximo de 05 (cinco) dias úteis contados da notificação ensejará também a aplicação da pena de suspensão temporária de participação em licitação ou impedimento de contratar com a Administração, enquanto não adimplida a obrigação.

11.8. Fica garantido à fornecedora o direito prévio da citação e de ampla defesa, no respectivo processo, no prazo de 05 (cinco) dias úteis, contados da notificação ou publicação do ato.

11.9. As penalidades somente poderão ser relevadas ou atenuadas pela autoridade competente, mediante aplicação do princípio da proporcionalidade, em razão de circunstâncias fundamentadas em fatos reais e comprovadas, desde que requeridas por escrito e no prazo máximo de 05 (cinco) dias úteis da data em que for notificada da pretensão da Administração da aplicação da pena.

11.10. As penalidades aplicadas serão, obrigatoriamente, anotadas no Certificado de Registro Cadastral.

11.11. A penalidade estabelecida no inciso III do subitem 11.4 será de competência exclusiva da autoridade máxima da Secretaria Municipal de Administração, facultada a ampla defesa, na forma e no prazo estipulado no subitem 11.8, podendo a reabilitação ser concedida mediante ressarcimento dos prejuízos causados e depois de decorridos o prazo de sanção mínima de 02 (dois) anos.

11.12. As importâncias relativas às multas deverão ser recolhidas à conta do Tesouro do

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

Município, se Órgão da Administração Direta, ou na conta específica, no caso de Autarquias, Fundações e Empresas Públicas.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA – DA FRAUDE E DA CORRUPÇÃO

12.1. Os licitantes e o contratado devem observar e fazer observar, por seus fornecedores e subcontratados, se admitida subcontratação, o mais alto padrão de ética durante todo o processo de licitação, de contratação e de execução do objeto contratual.

12.1.1. Para os propósitos desta cláusula, definem-se as seguintes práticas:

a) "**prática corrupta**": oferecer, dar, receber ou solicitar, direta ou indiretamente, qualquer vantagem com o objetivo de influenciar a ação de servidor público no processo de licitação ou na execução de contrato;

b) "**prática fraudulenta**": a falsificação ou omissão dos fatos, com o objetivo de influenciar o processo de licitação ou de execução de contrato;

c) "**prática conluiada**": esquematizar ou estabelecer um acordo entre dois ou mais licitantes, com ou sem o conhecimento de representantes ou prepostos do órgão licitador, visando estabelecer preços em níveis artificiais e não-competitivos;

d) "**prática coercitiva**": causar dano ou ameaçar causar dano, direta ou indiretamente, às pessoas ou sua propriedade, visando influenciar sua participação em um processo licitatório ou afetar a execução do contrato.

e) "**prática obstrutiva**": (i) destruir, falsificar, alterar ou ocultar provas em inspeções ou fazer declarações falsas aos representantes do organismo financeiro multilateral, com o objetivo de impedir materialmente a apuração de alegações de prática prevista acima; (ii) atos cuja intenção seja impedir materialmente o exercício do direito de o organismo financeiro multilateral promover inspeção.

12.1.2. Na hipótese de financiamento, parcial ou integral, por organismo financeiro multilateral, mediante adiantamento ou reembolso, este organismo imporá sanção sobre uma empresa ou pessoa física, inclusive declarando-a inidônia, indefinidamente ou por prazo determinado, para a outorga de contratos financiados pelo organismo se, em qualquer momento, constatar o envolvimento da empresa, diretamente ou por meio de um agente, em práticas corruptas, fraudulentas, colusivas, coercitivas ou obstrutivas ao participar da licitação ou da execução um contrato financiado pelo organismo.

12.1.3. Considerando os propósitos das cláusulas acima, a **CONTRATADA** concorda e autoriza que, na hipótese de o contrato vir a ser financiado, em parte ou integralmente, por organismo financeiro multilateral, mediante adiantamento ou reembolso, o organismo financeiro e/ou pessoas por ele formalmente indicadas possam inspecionar o local de execução do contrato e todos os documentos, contas e registros relacionados à licitação e à execução do contrato.

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Estado de Mato Grosso do Sul
Secretaria Municipal de Administração
Central Municipal de Compras e Licitações

CLAUSULA DÉCIMA TERCEIRA - DO FORO

13.1. Fica eleito o Foro de Campo Grande-MS para dirimir dúvidas ou questões oriundas do presente instrumento.

E, por estarem as partes justas e compromissadas, assinam o presente Termo em duas vias, de igual teor, na presença das testemunhas abaixo assinadas.

Campo Grande - MS, 27 de abril de 2015.

Representante da Administração

WILSON DO PRADO
SECRETÁRIO MUNICIPAL DE ADMINISTRAÇÃO

Promitente Fornecedor:

AUROBINBO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA

DIMASTER COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

FRESENIUS KABI BRASIL LTDA

GEOLAB INDUSTRIA FARMACÊUTICA S/A

HOSPFAR INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

NATULAB LABORATÓRIO S/A

Testemunhas:

1. Fabiano Victor
CPF: 785.421.541-34

2. NILO ALVES FERRAZ JUNIOR
CPF: 901.487.111-20

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256)
2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec4727855676218936566 69df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain
0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Estado de Mato Grosso do Sul
Secretaria Municipal de Administração
Central Municipal de Compras e Licitações

ANEXO ÚNICO

AUROBINDO PHARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LIMITADA

CNPJ: 04.301.884/0001-75

ITEM	ESPECIFICAÇÃO	UNID.	QUANT.	PREÇO UNIT.	PREÇO TOTAL
01	AMOXILINA 500MG. COMPRIMIDO OU CÁPSULA	COMPRIMIDO	4.000.000	0,0900	R$ 360.000,00
				VALOR TOTAL	**R$ 360.000,00**

HOSPFAR - INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALAR

CNPJ: 26.921.908/0001-21

ITEM	ESPECIFICAÇÃO	UNID.	QUANT.	PREÇO UNIT.	PREÇO TOTAL
02	AZITROMICINA 500 MG SOLUÇAO INJETÁVEL INTRA-VENOSO	FRASCO AMP.	200	123,17	R$ 24.634,00
11	DIOSMINA + HESPERIDINA 450 MG+50 MG COMPRIMIDO	COMPRIMIDO	3.500.000	0,3796	R$ 1.328.600,00
				VALOR TOTAL	**R$ 1.353.234,00**

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA

CNPJ: 67.729.178/0004-91

ITEM	ESPECIFICAÇÃO	UNID.	QUANT.	PREÇO UNIT.	PREÇO TOTAL
05	CARBONATO DE LÍTIO 300 MG COMPRIMIDO	COMPRIMIDO	900.000	0,1113	R$ 100.170,00
07	CINARIZINA 75 MG COMPRIMIDO	COMPRIMIDO	1.800.000	0,11	R$ 198.000,00
10	CLORIDRATO DE DOBUTAMINA 12,5 MG/ML AMPOLA 20 ML	AMPOLA	1.000	6,00	R$ 6.000,00
12	FENITOINA 100MG COMPRIMIDO	COMPRIMIDO	1.600.000	0,1240	R$ 198.400,00
13	FLUCONAZOL 150 MG CÁPSULA	CAPSULA	150.000	0,1816	R$ 27.240,00
15	GLIBENCLAMIDA 5MG COMPRIMIDO	COMPRIMIDO	6.000.000	0,0208	R$ 124.800,00
16	NOREPRINEFRINA (BITARTARATO OU HEMITARTARATO) 2MG/ML AMP. 4 ML	AMPOLA	2.000	4,5560	R$ 9.112,00
17	PARACETAMOL 500 MG COMPRIMIDO	COMPRIMIDO	5.500.000	0,0399	R$ 219.450,00
18	RANITIDINA 150 MG	COMPRIMIDO	5.000.000	0,759	379.500,00
19	SINVASTATINA 20 MG COMPRIMIDO		1.500.000	0,0644	R$

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256) 2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain 0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

Prefeitura Municipal de Campo Grande
Estado de Mato Grosso do Sul
Secretaria Municipal de Administração
Central Municipal de Compras e Licitações

		COMPRIMIDO			96.600,00
20	VALPROATO DE SÓDIO 250MG/5ML SOLUÇÃO ORAL FRASCO COM 100 ML (COM COPO MEDIDA)	FRASCO	20.000	2,1288	R$ 42.576,00
				VALOR TOTAL	R$ 1.401.848,00

DIMASTER - COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA

CNPJ: 02.520.829/0001-40

ITEM	ESPECIFICAÇÃO	UNID.	QUANT.	PREÇO UNIT.	PREÇO TOTAL
06	CEFALEXINA 250MG/5ML SUSPENSÃO ORAL FRASCO 60ML COM COPO MEDIDA	FRASCO	90.000	3,2000	R$ 288.000,00
08	COMPLEXO B SOLUÇAO INJETÁVEL AMPOLA DE 2ML	AMPOLA	66.000	1,2600	R$ 83.160,00
				VALOR TOTAL	R$ 371.160,00

FRESENIUS KABI BRASIL LTDA

CNPJ: 49.324.221/0001-04

ITEM	ESPECIFICAÇÃO	UNID.	QUANT.	PREÇO UNIT.	PREÇO TOTAL
09	CLORETO DE SÓDIO 0,9% FRASCO DE 500ML SIST. FECHADO	FRASCO	500.000	2,0300	R$ 1.015.000,00
				VALOR TOTAL	R$ 1.015.000,00

GEOLAB INDUSTRIA FARMACEUTICA S A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

ITEM	ESPECIFICAÇÃO	UNID.	QUANT.	PREÇO UNIT.	PREÇO TOTAL
14	FUROSEMIDA 40 MG COMPRIMIDO	COMPRIMIDO	2.300.000	0,0284	R$ 65.320,00
				VALOR TOTAL	R$ 65.320,00

NATULAB LABORATÓRIO

CNPJ: 02.456.955/0001-83

ITEM	ESPECIFICAÇÃO	UNID.	QUANT.	PREÇO UNIT.	PREÇO TOTAL
21	XAROPE DE GUACO (MIKANIA GLOMERATA) EM FORMULAÇÃO ISENTA DE AÇUCAR - FRASCO 120 ML (COM COPO MEDIDA)	FRASCO AMP.	150.000	2,0198	R$ 302.970,00
				VALOR TOTAL	R$ 302.970,00

DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 24/08/2020 que o documento de hash (SHA-256) 2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340 foi validado em 24/08/2020 09:49:14 através da transação blockchain 0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 9990)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 20
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3248-5075 | (47) 3346-7475
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **2044af725d3008f82dfa7d5efe4884fec472785567621893656669df5f39c340** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum, sob o identificador único denominado NID **9990** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"CAMPO GRANDE"**, cujo assunto é descrito como **"CAMPO GRANDE"**, faz prova de que em **24/08/2020 09:49:14**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense (Matriz) a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **24/08/2020 17:36:16** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para informações mais detalhadas deste certificado, acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código do Registro Blockchain descrito abaixo. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain Ethereum em **https://etherscan.io/**

[1]Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

Registro Blockchain

0x06af98395d84ca63deb4141847471b7fc30c8743c15c122e862a9f7597832baf

DAUTIN BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2,
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1063107 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1063107 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881560548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3518 0967 7291 7800 0491 5500 1001 0631 0717 2273 4887

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135180613917752 10/09/2018 11:36:19

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	10/09/2018
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		10/09/2018
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1063107/1	15/10/2018	60.888,43						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
60.888,43	4.262,19	0,00	0,00	60.888,43

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	60.888,43

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA	0 - Por conta do emitente				48.740.351/0101-28

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
AV PREF OLAVO GOMES DE	POUSO ALEGRE	MG	1863627671506

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
36,00	VOLUME(S)		0,00000	300,000	300,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: HW7616 Q: 99.981,0000 V: 28/02/2020	30041012	000	6108	CP	99.981,00	0,609	60.888,43	60.888,43	4.262,19	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337394*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1141955 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 17NE02217AF NR.PROCESSO CLIENTE: 51.2017/2017-64 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337394 - PREGAO PRESENCIAL 5/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 14/12/2018 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 4.871,07 Valor ICMS Partilha UF Remetente: 1.217,77 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1063733 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1063733 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881560548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3518 0967 7291 7800 0491 5500 1001 0637 3319 1136 0502

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135180618522273 11/09/2018 16:19:19

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	11/09/2018
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		11/09/2018
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1063733/1	16/10/2018	68.203,74						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
68.203,74	4.774,26	0,00	0,00	68.203,74

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	68.203,74

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
40,00	VOLUME(S)		0,00000	200,000	200,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027718	AMOXICILINA 500MG, ACIDO CLAVULANICO (SO (ITEM G ENERICO) L: HU9025 Q: 2.415,0000 V: 28/02/2020 L: HU9027 Q: 38.787,0000 V: 28/02/2020 L: HU8455 Q: 8.358,0000 V: 30/01 /2020 L: HU9023 Q: 84,0000 V: 28/02/2020 L: HK7505A Q: 42,0000 V: 31/08/2019 L: HU8455 Q: 231,0000 V: 30/01/2020 L: HU9022 Q: 42,0000 V: 28/02/2020 L: HW7616 Q: 62.034,0000 V: 28/02/2020	30041012	000	6108	CP	111.993,00	0,609	68.203,74	68.203,74	4.774,26	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337394*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1179836 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 18NE00738 NR.PROCESSO CLIENTE: 51207/2017 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337394 - PREGAO PRESENCIAL 5/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 14/12/2018 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 5.456,30 Valor ICMS Partilha UF Remetente: 1.364,07 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1095210 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1095210 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881560944<054=031

CHAVE DE ACESSO
3518 1167 7291 7800 0491 5500 1001 0952 1011 3913 1149

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135180831165621 30/11/2018 14:02:51

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	30/11/2018
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		03/12/2018
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1095210/1	04/01/2019	58.610,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
58.610,00	4.102,70	0,00	0,00	58.610,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	58.610,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
278,00	VOLUME(S)		0,15529	808,000	808,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
001781	CARBAMAZEPINA 100MG/5ML L: 1821528 Q: 1.550,0000 V: 30/06/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049069	000	6108	FR	1.550,00	6,20	9.610,00	9.610,00	672,70	0,00	7,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222043 Q: 700.000,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	6108	CP	700.000,00	0,07	49.000,00	49.000,00	3.430,00	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337395*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1303406 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 18NE02792-2 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337395 - PREGAO PRESENCIAL 07/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 14/12/2018 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 4.688,80 Valor ICMS Partilha UF Remetente: 1.172,20 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1101412 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1101412 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881560056<054=031

CHAVE DE ACESSO
3518 1267 7291 7800 0491 5500 1001 1014 1212 7498 4821

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135180874006130 14/12/2018 16:47:01

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	14/12/2018
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		14/12/2018
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1101412/1	18/01/2019	58.540,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
58.540,00	4.097,80	0,00	0,00	58.540,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	58.540,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
TNT MERCURIO CARGA E ENCOMENDAS EXPRESSA	0 - Por conta do emitente				95.591.723/0091-75

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
LUCY VASCONCELOS TEIXEIRA 230	POUSO ALEGRE	MG	5256311100188

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
536,00	VOLUME(S)		0,00446	736,000	736,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
012990	MEPERIDINA 50MG/ML (PETIDINA), CLORIDRAT (ITEM GENERICO) L: 1836210 Q: 200,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 A1	30049064	000	6108	AP	200,00	1,70	340,00	340,00	23,80	0,00	7,00	0,00
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25722667 Q: 1500.000,0000 V: 30/10/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	6108	CA	1.500.000,00	0,0388	58.200,00	58.200,00	4.074,00	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337396*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1297603 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 18NE02586 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337396 - PREGAO PRESENCIAL 4/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 14/12/2018 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 4.683,20 Valor ICMS Partilha UF Remetente: 1.170,80 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1106614 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1106614 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506515<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0167 7291 7800 0491 5500 1001 1066 1411 3913 1143

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190012458660 07/01/2019 17:26:07

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	07/01/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		08/01/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1106614/1	11/02/2019	70.085,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
70.085,00	4.905,95	0,00	0,00	70.085,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	70.085,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
337,00	VOLUME(S)		0,10180	745,000	745,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010686	DIAZEPAM 5MG L: 18070783 Q: 275.000,0000 F: 31/07/18 V: 30/07/2021 *** Portaria 344/98 B1	30049064	000	6108	CP	275.000,00	0,038	10.450,00	10.450,00	731,50	0,00	7,00	0,00
024575	AMITRIPTILINA 25MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 24441344 Q: 750.000,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	6108	CP	750.000,00	0,037	27.750,00	27.750,00	1.942,50	0,00	7,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222114 Q: 113.500,0000 V: 31/10/2020 L: 31222115 Q: 10.500,0000 V: 30/10/2020 L: 31222116 Q: 29.500,0000 V: 30/10/2020 L: 31222117 Q: 302.000,0000 V: 31/10/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	6108	CP	455.500,00	0,07	31.885,00	31.885,00	2.231,95	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337395*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1303383 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 18NE02791-2 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337395 - PREGAO PRESENCIAL 07/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 7.008,50 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1129594 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1129594 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1295 9418 1914 6460

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190177267943 12/03/2019 18:36:26

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	12/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		12/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1129594/1	16/04/2019	74.537,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
74.537,00	5.217,59	0,00	0,00	74.537,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	74.537,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
25,00	VOLUME(S)		0,00129	239,900	239,900

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
020958	MIDAZOLAM 15MG (ITEM GENERICO) L: AP-093/18 Q: 2.500,0000 V: 31/05/2020 L: AP-094/18 Q: 3.500,0000 V: 31/05/2020 * ** Portaria 344/98 B1	30049099	000	6108	AP	6.000,00	1,68	10.080,00	10.080,00	705,60	0,00	7,00	0,00
022820	BROMOPRIDA 10MG/2ML (ITEM GENERICO) L: AT-026/18 Q: 17.600,0000 V: 30/07/2020 L: AT-039/18 Q: 25.400,0000 V: 31/08/2020	30042069	000	6108	AP	43.000,00	1,499	64.457,00	64.457,00	4.511,99	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342934*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1360223 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE00557 NR.PROCESSO CLIENTE: 68573/2018-98 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 6772917800049 1 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342934 - PREGAO PRESENCIAL 5/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 7.453,70 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1134051 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1134051 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1340 5110 3251 6277

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190208757392 24/03/2019 15:54:44

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	24/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		24/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1134051/1	29/04/2019	76.140,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
76.140,00	5.329,80	0,00	0,00	76.140,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	76.140,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA	0 - Por conta do emitente				48.740.351/0101-28

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
AV PREF OLAVO GOMES DE	POUSO ALEGRE	MG	1863627671506

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
124,00	VOLUME(S)		0,00183	984,560	984,560

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
001781	CARBAMAZEPINA 100MG/5ML L: 1848780 Q: 385,0000 V: 30/11/2020 L: 18488780 Q: 3.215,0000 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049069	000	6108	FR	3.600,00	11,95	43.020,00	43.020,00	3.011,40	0,00	7,00	0,00
002376	CLORPROMAZINA 100MG, CLORIDRATO L: 1834017 Q: 184.000,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049079	000	6108	CP	184.000,00	0,18	33.120,00	33.120,00	2.318,40	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343073*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1366504 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE00669 NR.PROCESSO CLIENTE: 99.509/2018-11 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343073 - PREGAO PRESENCIAL 011/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 7.614,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1137029 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1137029 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506449<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0367 7291 7800 0491 5500 1001 1370 2918 8803 8009

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190228730502 31/03/2019 10:22:14

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	31/03/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		31/03/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1137029/1	06/05/2019	108.560,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
108.560,00	7.599,20	0,00	0,00	108.560,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	108.560,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
230,00	VOLUME(S)		0,00000		

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028495	EQUIPO MACRO-GOTAS P/ ALIMENTACAO ENTER. ESCAL ONADO L: BW-C1-010718 Q: 10.400,0000 V: 31/07/2020 L: BW C1010818 Q: 81.600,0000 V: 01/08/2020	90183999	000	6108	PC	92.000,00	1,18	108.560,00	108.560,00	7.599,20	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337589*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1358803 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE00533 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337589 - PREGAO ELETRONICO 105/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 10.856,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 0491896 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PRAÇA EMILIO MARCONATO N 1000, GALPAO G22 0 - JAGUARIUNA PARK INDUSTRIAL - JAGUARIUNA – SP
CEP 13820-000 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 0491896 FL 1 / 2
SÉRIE 1

C191452845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3114 0567 7291 7800 0491 5500 1000 4918 9612 0480 9691

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	131141429596018 19/05/2014 12:26:45

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
062.996580.0102		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE RINCAO			56.338.247/0001-77	19/05/2014
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA 21 DE NOVEMBRO 256	CENTRO	14830-000		19/05/2014
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
RINCAO	1633959100	SP	585059143117	

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
0491896/1	23/06/2014	2.818,04						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.818,04	338,16	0,00	0,00	2.818,04

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.818,04

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
QUALITY TRANSP. E ENTREGAS RÁPIDAS LTDA	0 - Por conta do emitente				16.516.706/0001-40

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
RUA GENERAL CAMISAO 193	SAO PAULO	SP	ISENTO

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
18,00	VOLUME(S)		2,82461	97,130	97,130

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022712	ACIDO FOLICO 5MG L: 12K13V Q: 2.000,0000 V: 31/05/2014 Trib aprox R$: 10,46 Fonte: IBPT .	30043991	000	6108	CP	2.000,00	0,017	34,00	34,00	4,08	0,00	12,00	0,00
014053	AMIODARONA 50MG/ML, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: AD-021/13 Q: 100,0000 V: 31/05/2015 Trib aprox R$: 42,27 F onte: IBPT .	30049076	000	6108	AP	100,00	1,58	158,00	158,00	18,96	0,00	12,00	0,00
016859	AMIODARONA 200MG, CLORIDRATO L: 1400758 Q: 1.000,0 000 F: 01/02/14 V: 28/02/2016 Trib aprox R$: 77,58 Fonte: IBPT .	30049054	000	6108	CP	1.000,00	0,29	290,00	290,00	34,80	0,00	12,00	0,00
017994	DEXCLORFENIRAMINA 2MG/5ML, MALEATO 100ML (ITEM GENERICO) L: 0222/14 Q: 500,0000 F: 01/03/14 V: 28/02/2016 Trib aprox R$: 115,03 Fonte: IBPT .	30049099	000	6108	FR	500,00	0,86	430,00	430,00	51,60	0,00	12,00	0,00
006800	NISTATINA 100.000UI 50ML (ITEM GENERICO) L: 2390077 Q: 20,0000 V: 30/04/2015 Trib aprox R$: 7,92 Fonte: IBPT .	30049099	000	6108	FR	20,00	1,48	29,60	29,60	3,55	0,00	12,00	0,00
003104	COMPLEXO B AMP IM/IV L: 14040291 Q: 267,0000 F: 01/04/ 14 V: 30/04/2016 L: 14030197 Q: 33,0000 F: 01/03/14 V: 31/03/2 016 Trib aprox R$: 57,20 Fonte: IBPT .	30039019	000	6108	AP	300,00	0,62	186,00	186,00	22,32	0,00	12,00	0,00
019596	CARVEDILOL 3,125MG L: 584280 Q: 500,0000 V: 31/10/2015	30049009	000	6108	CP	500,00	0,0945	47,25	47,25	5,67	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
LOCAL DE ENTREGA: 56338247000177-RUA QUINCA MOURA N. 135 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: RINCAO CEP: 14830000 UF: SP Pais: BRASIL. Valor Aproximado dos Tributos: 741,71 Pedido: 401883 Pedido Cliente: PD13/05/14*** BANCO BANCO DO BRASIL : 001 AG. 3149-6 C/C: 700.000-6 DEP. INDENTIFICADO COM N. CNPJ *** Licitacao Nr 317624 - PREGAO PRESENCIAL 002/2014AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 414/2013 Validade: 15/08/2014 LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA QUINCA MOURA N. 135 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: RINCAO CEP: 14830000 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 156 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE RINCAO) LOCAL DE ENTREGA: RUA QUINCA MOURA N. 135 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: RINCAO UF: SP Pais: BRASIL	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PRAÇA EMILIO MARCONATO N 1000, GALPAO G22 0 - JAGUARIUNA PARK INDUSTRIAL - JAGUARIUNA – SP
CEP 13820-000 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA

1

Nº. 0491896 FL 2 / 2
SÉRIE 1

C191452845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3114 0567 7291 7800 0491 5500 1000 4918 9612 0480 9691

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO

PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
131141429596018 19/05/2014 12:26:45

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
062.996580.0102		67.729.178/0004-91

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS	
												ICMS	IPI
019767	ATROPINA 0,25MG, SULFATO L: 24086103 Q: 50,0000 F: 01/02/14 V: 28/02/2016 Trib aprox R$: 3,54 Fonte: IBPT .	30044090	000	6108	AP	50,00	0,23	11,50	11,50	1,38	0,00	12,00	0,00
021297	AMOXICILINA 250MG/5ML, ACIDO CLAVUL. 62, (ITEM GENERICO) L: DJ1856 Q: 50,0000 V: 30/04/2016 Trib aprox R$: 69,19 Fonte: IBPT .	30041012	000	6108	FR	50,00	4,50	225,00	225,00	27,00	0,00	12,00	0,00
021306	ACIDO ACETILSALICILICO 100MG L: 0012981 Q: 10.000,0000 F: 01/03/14 V: 30/03/2016 Trib aprox R$: 26,75 Fonte: IBPT .	30049024	000	6108	CP	10.000,00	0,01	100,00	100,00	12,00	0,00	12,00	0,00
021700	CLORETO DE SODIO 9MG/ML L: 01034L Q: 100,0000 F: 31/03/14 V: 31/03/2016 Trib aprox R$: 15,99 Fonte: IBPT .	30042011	000	6108	FR	100,00	0,52	52,00	52,00	6,24	0,00	12,00	0,00
021991	ESPIRONOLACTONA 25MG L: B613069 Q: 3.000,0000 F: 01/11/13 V: 06/11/2016 Trib aprox R$: 92,25 Fonte: IBPT .	30043220	000	6108	CP	3.000,00	0,10	300,00	300,00	36,00	0,00	12,00	0,00
025620	CLONAZEPAM 2,5MG/ML (ITEM GENERICO) L: 1205281 Q: 5,0000 V: 30/10/2014 *** Portaria 344/98 B1 Trib aprox R$: 1,43 Fonte: IBPT .	30049069	000	6108	FR	5,00	1,52	7,60	7,60	0,91	0,00	12,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 3122272 Q: 5.000,0000 F: 01/03/14 V: 31/03/2016 *** Portaria 344/98 C1 Trib aprox R$: 75,00 Fonte: IBPT .	30049069	000	6108	CP	5.000,00	0,08	400,00	400,00	48,00	0,00	12,00	0,00
024624	OMEPRAZOL 20MG OMEPRAZOL 20MG MCGRAN CAP GEL DURA (ITEM GENERICO) L: 14C36G Q: 6.913,0000 V: 30/09/2015 Trib aprox R$: 83,22 Fonte: IBPT .	30049099	000	6108	CA	6.913,00	0,045	311,09	311,09	37,33	0,00	12,00	0,00
024673	CARBONATO DE CALCIO 1250MG + VIT D3 400UI CARBONATO DE CALCIO 1250MG (EQUIVALENTE) A 500MG DE CALCIO ELEMENTAR + VITAMINA D3 400UI L: 27925B Q: 300,0000 F: 01/03/14 V: 31/03/2016 Trib aprox R$: 40,13 Fonte: IBPT .	30049099	000	6108	CP	300,00	0,50	150,00	150,00	18,00	0,00	12,00	0,00
026800	FLUCONAZOL 150MG (ITEM GENERICO) L: 14B66E Q: 150,0000 V: 28/02/2016 Trib aprox R$: 4,22 Fonte: IBPT .	30049069	000	6108	CP	150,00	0,15	22,50	22,50	2,70	0,00	12,00	0,00
025286	ESTRIOL 1MG/G L: B13H0320 Q: 10,0000 V: 31/08/2015 Trib aprox R$: 19,53 Fonte: IBPT .	30043933	000	6108	TB	10,00	6,35	63,50	63,50	7,62	0,00	12,00	0,00

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1145519 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1145519 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506485<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0467 7291 7800 0491 5500 1001 1455 1918 6641 6603

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190279982257 18/04/2019 17:04:10

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	18/04/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		18/04/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1145519/1	23/05/2019	94.762,08						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
94.762,08	6.633,35	0,00	0,00	94.762,08

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	94.762,08

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)			617,750	617,750

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022715	AMOXICILINA 500MG (ITEM GENERICO) L: 18L63F Q: 338.520,0000 V: 10/12/2020 L: 18L912 Q: 261.240,0000 V: 30/12/2020	30041012	000	6108	CA	599.760,00	0,158	94.762,08	94.762,08	6.633,35	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342920*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1373072 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE00793 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342920 - PREGAO PRESENCIAL 004/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 9.476,21 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 0498596 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PRAÇA EMILIO MARCONATO N 1000, GALPAO G22 0 - JAGUARIUNA PARK INDUSTRIAL - JAGUARIUNA – SP
CEP 13820-000 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 0498596 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C191452458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3114 0667 7291 7800 0491 5500 1000 4985 9615 3070 7374

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	131141446022951 03/06/2014 15:53:47

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
062.996580.0102		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTES GESTAL			45.162.328/0001-42	03/06/2014
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BENEDITO ANTONIO PEREIRA 917	CENTRO	15560-000		03/06/2014
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
PONTES GESTAL	1738441277	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
0498596/1	03/07/2014	15,40						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
15,40	1,85	0,00	0,00	15,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
QUALITY TRANSP. E ENTREGAS RÁPIDAS LTDA	0 - Por conta do emitente				16.516.706/0001-40

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
RUA GENERAL CAMISAO 193	SAO PAULO	SP	ISENTO

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00004	2,000	2,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021484	NEOMICINA, BACITRACINA 10GRS L: ND0076 Q: 20,0000 F: 01/04/14 V: 30/04/2016 Trib aprox R$: 4,74 Fonte: IBPT .	30042099	000	6108	TB	20,00	0,77	15,40	15,40	1,85	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45162328000142-RUA JOAO ARAUJO TEIXEIRA 852 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PONTES GESTAL CEP: 15560000 UF: SP Pais: BRASIL. Valor Aproximado dos Tributos: 4,74 Pedido: 413002 Pedido Cliente: PC127*** BANCO BANCO DO BRASIL : 001 AG. 3149-6 C/C: 700.000-6 DEP. INDENTIFICADO COM N. CNPJ *** Licitacao Nr 317705 - TOMADA DE PRECOS TP/001/2014AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 414/2013 Validade: 15/08/2014 LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA JOAO ARAUJO TEIXEIRA 852 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PONTES GESTAL CEP: 15560000 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 10248 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTES GESTAL) LOCAL DE ENTREGA: RUA JOAO ARAUJO TEIXEIRA 852 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PONTES GESTAL UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 0498600 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PRAÇA EMILIO MARCONATO N 1000, GALPAO G22 0 - JAGUARIUNA PARK INDUSTRIAL - JAGUARIUNA – SP
CEP 13820-000 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 0498600 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C191452458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3114 0667 7291 7800 0491 5500 1000 4986 0016 2330 9136

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	131141446032426 03/06/2014 16:00:10

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
062.996580.0102		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
PREF MUN DE PALMITAL			44.543.981/0001-99	03/06/2014
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
PRA.MARECHAL ART.COSTA E SILVA 119	CENTRO	19970-000		03/06/2014
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
PALMITAL	1833519333	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
0498600/1	18/06/2014	970,95						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
970,95	116,51	0,00	0,00	970,95

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	970,95

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
QUALITY TRANSP. E ENTREGAS RÁPIDAS LTDA	0 - Por conta do emitente				16.516.706/0001-40

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
RUA GENERAL CAMISAO 193	SAO PAULO	SP	ISENTO

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,01379	10,000	10,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017872	CINARIZINA 75MG L: B14D0720 Q: 560,0000 F: 01/04/14 V: 30/04/2017 L: B14C1522 Q: 1.450,0000 F: 01/03/14 V: 31/03/2017 Trib aprox R$: 35,80 Fonte: IBPT .	30049069	000	6108	CP	2.010,00	0,095	190,95	190,95	22,91	0,00	12,00	0,00
023039	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: AS692 Q: 1 0.000,0000 F: 01/04/14 V: 31/03/2016 *** Portaria 344/98 C1 Trib a prox R$: 239,85 Fonte: IBPT .	30043290	000	6108	CP	10.000,00	0,078	780,00	780,00	93,60	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 44543981000199-RUA RUI BARBOSA 178 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PALMITAL CEP: 19970000 UF: SP Pais: BRASIL. Valor Aproximado dos Tributos: 275,65 Pedido: 413018 Pedido Cliente: NE5804/14 NR.PROCESSO CLIENTE: 85 *** BANCO BANCO DO BRASIL : 001 AG. 3149-6 C/C: 700.000-6 DEP. INDENTIFICADO COM N. CNPJ *** Licitacao Nr 314402 - PREGAO PRESENCIAL 046/2013AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 414/2013 Validade: 15/08/2014 LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA RUI BARBOSA 178 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PALMITAL CEP: 19970000 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 551 Nome Fantasia: PREF MUN DE PALMITAL) LOCAL DE ENTREGA: RUA RUI BARBOSA 178 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PALMITAL UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 0498603 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PRAÇA EMILIO MARCONATO N 1000, GALPAO G22 0 - JAGUARIUNA PARK INDUSTRIAL - JAGUARIUNA – SP
CEP 13820-000 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 0498603 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C191452458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3114 0667 7291 7800 0491 5500 1000 4986 0312 5986 0732

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	131141446032471 03/06/2014 16:00:12

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
062.996580.0102		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTES GESTAL			45.162.328/0001-42	03/06/2014
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BENEDITO ANTONIO PEREIRA 917	CENTRO	15560-000		03/06/2014
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
PONTES GESTAL	1738441277	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
0498603/1	03/07/2014	321,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
321,00	38,52	0,00	0,00	321,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	321,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
QUALITY TRANSP. E ENTREGAS RÁPIDAS LTDA	0 - Por conta do emitente				16.516.706/0001-40

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
RUA GENERAL CAMISAO 193	SAO PAULO	SP	ISENTO

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2,00	VOLUME(S)		0,00998	7,000	7,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021499	IBUPROFENO 50MG/ML 30ML L: 28412 Q: 100,0000 F: 01/03/14 V: 31/03/2016 Trib aprox R$: 21,67 Fonte: IBPT .	30049029	000	6108	FR	100,00	0,81	81,00	81,00	9,72	0,00	12,00	0,00
022373	LOSARTANA POTASSICA 50MG (ITEM GENERICO) L: 14E40 B Q: 4.000,0000 F: 01/04/14 V: 30/04/2016 Trib aprox R$: 64,20 Fonte: IBPT .	30049099	000	6108	CP	4.000,00	0,06	240,00	240,00	28,80	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 45162328000142-RUA JOAO ARAUJO TEIXEIRA 852 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PONTES GESTAL CEP: 15560000 UF: SP Pais: BRASIL. Valor Aproximado dos Tributos: 85,87 Pedido: 412992 Pedido Cliente: PC126*** BANCO BANCO DO BRASIL : 001 AG. 3149-6 C/C: 700.000-6 DEP. INDENTIFICADO COM N. CNPJ *** Licitacao Nr 317705 - TOMADA DE PRECOS TP/001/2014AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 414/2013 Validade: 15/08/2014 LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA JOAO ARAUJO TEIXEIRA 852 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PONTES GESTAL CEP: 15560000 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 10248 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE PONTES GESTAL) LOCAL DE ENTREGA: RUA JOAO ARAUJO TEIXEIRA 852 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: PONTES GESTAL UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1175001 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1175001 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0667 7291 7800 0491 5500 1001 1750 0113 2953 3372

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190453726481 26/06/2019 07:54:21

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	26/06/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		26/06/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1175001/1	31/07/2019	75.855,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
75.855,00	5.309,85	0,00	0,00	75.855,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	75.855,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA	0 - Por conta do emitente				48.740.351/0101-28

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
AV PREF OLAVO GOMES DE	POUSO ALEGRE	MG	1863627671506

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
25,00	VOLUME(S)		0,00132	245,250	245,250

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
020958	MIDAZOLAM 15MG (ITEM GENERICO) L: AP-248/18 Q: 10 0,0000 F: 30/12/18 V: 30/11/2020 L: AP-250/18 Q: 4.900,0000 F: 30/12/18 V: 30/11/2020 *** Portaria 344/98 B1	30049099	000	6108	AP	5.000,00	1,68	8.400,00	8.400,00	588,00	0,00	7,00	0,00
022820	BROMOPRIDA 10MG/2ML (ITEM GENERICO) L: AT-047/18 Q : 45.000,0000 V: 30/10/2020	30042069	000	6108	AP	45.000,00	1,499	67.455,00	67.455,00	4.721,85	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342934*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1422454 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE01434 NR.PROCESSO CLIENTE: 68.573/2018-98 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342934 - PREGAO PRESENCIAL 5/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 7.585,50 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1192771 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1192771 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1927 7111 7742 0230

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190568814598 07/08/2019 15:42:21

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	07/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		07/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1192771/1	11/09/2019	93.000,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
93.000,00	3.720,00	0,00	0,00	93.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	93.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
139,00	VOLUME(S)		0,00163	402,000	402,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025839	DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG L: B19F0294 Q: 148.800,0000 V: 30/06/2022 L: B19F0295 Q: 151.200,0000 F: 30/06/19 V: 30/06/2022	30049099	300	6108	CP	300.000,00	0,31	93.000,00	93.000,00	3.720,00	0,00	4,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 344463*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1445401 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE01815C NR.PROCESSO CLIENTE: 83511/2018-14 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 344463 - PREGAO PRESENCIAL 009/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 12.090,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1193150 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1193150 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1931 5014 3224 9644

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190570383063 08/08/2019 06:28:40

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	08/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		08/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1193150/1	12/09/2019	60.500,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
60.500,00	4.235,00	0,00	0,00	60.500,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	60.500,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
235,00	VOLUME(S)		3,06281	1.660,480	1.660,480

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
020404	VALPROATO DE SODIO 288MG (EQUIVALENTE A (ITEM GENERICO) L: 0163/19 Q: 10.500,0000 V: 31/01/2021 L: 0164/19 Q: 500,0000 V: 31/01/2021 *** Portaria 344/98 C1	30036000	000	6108	FR	11.000,00	3,70	40.700,00	40.700,00	2.849,00	0,00	7,00	0,00
021057	MIDAZOLAM 50MG (ITEM GENERICO) L: AP-028/19 Q: 6.000,0000 V: 28/02/2021 *** Portaria 344/98 B1	30049099	000	6108	AP	6.000,00	3,30	19.800,00	19.800,00	1.386,00	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343463*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1440725 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE01682 NR.PROCESSO CLIENTE: 99505/2018-52 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343463 - PREGAO ELETRONICO 028/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 6.050,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1194661 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1194661 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1946 6119 4252 8850

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190582005302 12/08/2019 21:21:54

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	12/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		12/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1194661/1	16/09/2019	100.000,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
100.000,00	7.000,00	0,00	0,00	100.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
17,00	VOLUME(S)		0,00086	147,500	147,500

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010475	METILDOPA 250MG L: AX157 Q: 250.000,0000 V: 30/06/2021	30049035	500	6108	CP	250.000,00	0,40	100.000,00	100.000,00	7.000,00	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343613*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1438378 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE01643 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343613 - PREGAO ELETRONICO 034/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 10.000,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1195198 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506854<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1195198 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506854<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 0867 7291 7800 0491 5500 1001 1951 9816 9605 9168

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190586337355 14/08/2019 07:05:48

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	14/08/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		14/08/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1195198/1	18/09/2019	67.590,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	67.590,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	67.590,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
349,00	VOLUME(S)		0,01193	976,455	976,455

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
016978	GLIBENCLAMIDA 5MG L: 81789S Q: 351.000,0000 V: 28/02/2021 L: 82739S Q: 549.000,0000 V: 11/03/2021 * Valor Total dos Produtos sem isenção do ICMS: 19.354,84 Valor do ICMS Dispensado: 1.354,84 *Isenção conf. Anexo I, Art. 94, RICMS/2000-SP (Conv.140/01)	30049079	040	6108	CP	900.000,00	0,02	18.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
027794	HIDROCLOROTIAZIDA 25MG (ITEM GENERICO) L: 21119S Q: 1200.000,0000 V: 30/07/2021 L: 88999S Q: 49.500,0000 V: 30/06/2021 L: 89939S Q: 600.000,0000 V: 30/06/2021 * Valor Total dos Produtos sem isenção do ICMS: 39.774,19 Valor do ICMS Dispensado: 2.784,19 *Isenção conf. Anexo I, Art. 94, RICMS/2000-SP (Conv. 140/01)	30049079	040	6108	CP	1.849.500,00	0,02	36.990,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
027937	HIDROCLOROTIAZIDA 25MG (ITEM GENERICO) L: 6566552 Q: 24.900,0000 V: 30/12/2020 L: 6566553 Q: 49.200,0000 V: 30/12/2020 L: 6566554 Q: 555.900,0000 V: 31/12/2020 * Valor Total dos Produtos sem isenção do ICMS: 13.548,39 Valor do ICMS Dispensado: 948,39 *Isenção conf. Anexo I, Art. 94, RICMS/2000-SP (Conv .140/01)	30049079	040	6108	CP	630.000,00	0,02	12.600,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343613*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1438369 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE01644 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343613 - PREGAO ELETRONICO 034/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE) LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1213449 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881506584<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1213449 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881506584<054=031

CHAVE DE ACESSO
3519 1067 7291 7800 0491 5500 1001 2134 4912 5467 6129

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135190722035081 01/10/2019 11:42:02

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	01/10/2019
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		01/10/2019
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1213449/1	05/11/2019	64.840,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
64.840,00	4.538,80	0,00	0,00	64.840,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	64.840,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,14648	343,100	343,100

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010329	LIDOCAINA 2% S/V 5ML, CLORIDRATO L: 19081117 Q: 10.000,0000 F: 01/08/19 V: 31/08/2021	30039053	000	6108	AP	10.000,00	0,819	8.190,00	8.190,00	573,30	0,00	7,00	0,00
019947	HIDROCORTISONA 500MG,SUCCINATO SODICO L: 25961167 Q: 11.000,0000 F: 30/07/19 V: 30/07/2021	30043933	000	6108	FA	11.000,00	5,15	56.650,00	56.650,00	3.965,50	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 344453*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1477868 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE02274 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 344453 - PREGAO PRESENCIAL 008/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 6.484,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1259816 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542551<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1259816 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542551<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0267 7291 7800 0491 5500 1001 2598 1612 6289 0192

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200125827179 13/02/2020 23:09:34

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	13/02/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		13/02/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1259816/1	19/03/2020	83.650,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
83.650,00	5.855,50	0,00	0,00	83.650,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	83.650,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
140,00	VOLUME(S)		3,74281	980,000	980,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025036	CARBAMAZEPINA 100MG/5ML (ITEM GENERICO) L: AX543 Q: 6.450,0000 F: 30/01/20 V: 30/12/2021 L: AX544 Q: 550,000 0 F: 30/01/20 V: 30/12/2021 *** Portaria 344/98 C1	30049069	000	6108	FR	7.000,00	11,95	83.650,00	83.650,00	5.855,50	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 343073*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1510227 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE02616 NR.PROCESSO CLIENTE: 99509/2018-11 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 343073 - PREGAO PRESENCIAL 011/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 8.365,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1260510 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542551<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1260510 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542551<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0267 7291 7800 0491 5500 1001 2605 1017 3320 8445

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200130493373 15/02/2020 13:26:24

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	15/02/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		15/02/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1260510/1	23/03/2020	99.938,16						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
99.938,16	6.995,67	0,00	0,00	99.938,16

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	99.938,16

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
63,00	VOLUME(S)		0,02890	651,496	651,496

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
022715	AMOXICILINA 500MG (ITEM GENERICO) L: 19H65R Q: 312.480,0000 F: 30/08/19 V: 30/08/2021 L: 19H66R Q: 320.040,0000 F: 30/08/19 V: 30/08/2021, nFCI: 62A86DB8-F07F-4FDB-B107-3B65F31B9232	30041012	500	6108	CA	632.520,00	0,158	99.938,16	99.938,16	6.995,67	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 342920*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1522395 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 19NE02765 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 342920 - PREGAO PRESENCIAL 004/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 19/12/2019 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 9.993,82 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1295064 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	C881542845<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1295064 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542845<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0567 7291 7800 0491 5500 1001 2950 6416 9065 0158

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200366604042 08/05/2020 16:48:55

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	08/05/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		08/05/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1295064/1	12/06/2020	86.700,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
86.700,00	6.069,00	0,00	0,00	86.700,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	86.700,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
29,00	VOLUME(S)		0,00379	102,000	102,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
016859	AMIODARONA 200MG, CLORIDRATO L: 2003282 Q: 144.000, 0000 F: 30/03/20 V: 30/03/2022 L: 2003283 Q: 26.000,0000 F: 30/03/20 V: 30/03/2022	30049054	000	6108	CP	170.000,00	0,51	86.700,00	86.700,00	6.069,00	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 347362*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1589024 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 20NE00805 NR.PROCESSO CLIENTE: 94.177/2019-89 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 347362 - PREGAO ELETRONICO 230/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 23/01/2021 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 8.670,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO			**NF-e Nº. 1309999 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	Cº TERMOLABIL	C881542458<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1309999 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0667 7291 7800 0491 5500 1001 3099 9911 8242 3994

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200492257494 17/06/2020 10:22:08

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	17/06/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		17/06/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1309999/1	22/07/2020	54.622,36						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
54.622,36	3.823,57	0,00	0,00	54.622,36

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	54.622,36

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
103,00	VOLUME(S)		0,00080	1.395,404	1.395,404

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
028975	CEFALEXINA MONOHIDRATADA 250MG/5ML 100ML L: 108 894C Q: 6.179,0000 F: 30/05/20 V: 30/05/2022, nFCI: 605FDCFE-1AFD-43CD-A9EE-544DB4F23593	30042052	500	6108	FR	6.179,00	8,84	54.622,36	54.622,36	3.823,57	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 345967*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1604127 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 20NE01007 NR.PROCESSO CLIENTE: 60479/2019-17 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 345967 - PREGAO ELETRONICO 140/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 23/01/2021 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 5.462,24 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO			**NF-e Nº. 1313159 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	Cº TERMOLABIL	C881542458<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1313159 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542458<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0667 7291 7800 0491 5500 1001 3131 5918 8803 8006

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200517554232 24/06/2020 16:56:28

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	24/06/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		24/06/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1313159/1	29/07/2020	61.993,80						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
61.993,80	4.339,57	0,00	0,00	61.993,80

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	61.993,80

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
93,00	VOLUME(S)		0,00092	267,973	267,973

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
025839	DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG L: B20D1792 Q: 199.980,0000 F: 30/04/20 V: 30/04/2023, nFCI: 9F453738-DDD3-498F-853F-1281FFAEA995	30049099	500	6108	CP	199.980,00	0,31	61.993,80	61.993,80	4.339,57	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 344463*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1548915 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 20NE00064-2 NR.PROCESSO CLIENTE: 83.511/2018-14 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 344463 - PREGAO PRESENCIAL 009/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 23/01/2021 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 6.199,38 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO			**NF-e Nº. 1318187 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	Cº TERMOLABIL	C881542494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1318187 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0767 7291 7800 0491 5500 1001 3181 8712 5731 2270

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200556934148 06/07/2020 20:17:41

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	06/07/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		06/07/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1318187/1	10/08/2020	99.200,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
99.200,00	6.944,00	0,00	0,00	99.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	99.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
178,00	VOLUME(S)		0,00057	460,800	460,800

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017866	DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG L: B20E0433 Q: 252.000,0000 F: 30/05/20 V: 30/05/2023 L: B20E2563 Q: 68.000,0000 F: 30/06/20 V: 30/06/2023	30049099	000	6108	CP	320.000,00	0,31	99.200,00	99.200,00	6.944,00	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 344463*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1548918 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 20NE00064-3 NR.PROCESSO CLIENTE: 83.511/2018-14 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 344463 - PREGAO PRESENCIAL 009/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 23/01/2021 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 9.920,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO			**NF-e Nº. 1319978 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	Cº TERMOLABIL	C881542494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1319978 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0767 7291 7800 0491 5500 1001 3199 7817 7986 0600

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200570310184 09/07/2020 19:47:26

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	09/07/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		09/07/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1319978/1	13/08/2020	91.425,20						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
91.425,20	6.399,76	0,00	0,00	91.425,20

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	91.425,20

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
164,00	VOLUME(S)		0,00052	424,685	424,685

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
017866	DIOSMINA 450MG, HESPERIDINA 50MG L: B20E2564 Q: 294.920,0000 F: 30/06/20 V: 30/06/2023	30049099	000	6108	CP	294.920,00	0,31	91.425,20	91.425,20	6.399,76	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 344463*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1548920 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 20NE00064-4 NR.PROCESSO CLIENTE: 83.511/2018-14 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 344463 - PREGAO PRESENCIAL 009/2018 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 23/01/2021 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 9.142,52 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO			**NF-e Nº. 1320677 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	Cº TERMOLABIL	C881542494<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1320677 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542494<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 0767 7291 7800 0491 5500 1001 3206 7711 7644 9967

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135200574659475 10/07/2020 20:48:27

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	10/07/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		10/07/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1320677/1	14/08/2020	87.760,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
87.760,00	6.143,20	0,00	0,00	87.760,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	87.760,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
110,00	VOLUME(S)		0,89841	631,872	631,872

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010686	DIAZEPAM 5MG L: 18080777 Q: 877.000,0000 F: 30/08/18 V: 30 /08/2021 L: 18120176 Q: 600,0000 F: 30/12/18 V: 30/12/2021 *** Portaria 344/98 B1	30049064	000	6108	CP	877.600,00	0,10	87.760,00	87.760,00	6.143,20	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 347095*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1643024 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 20NE01438 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 347095 - PREGAO ELETRONICO 209/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 23/01/2021 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 8.776,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 0560330 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PRAÇA EMILIO MARCONATO N 1000, GALPAO G22 0 - JAGUARIUNA PARK INDUSTRIAL - JAGUARIUNA – SP
CEP 13820-000 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 0560330 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C191452584<054=031

CHAVE DE ACESSO
3114 1067 7291 7800 0491 5500 1000 5603 3017 2731 9765

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	131141585118059 30/10/2014 17:52:20

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
062.996580.0102		67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
MUNICIPIO DE AGUDOS			46.137.444/0001-74	30/10/2014
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
PRACA TIRADENTES 650	CENTRO	17120-000		30/10/2014
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
AGUDOS	1432628500	SP		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
0560330/1	03/12/2014	120,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
120,00	14,40	0,00	0,00	120,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	120,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
TRANSPORTADORA AMERICANA LTDA	0 - Por conta do emitente				43.244.631/0020-21

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
AV AIRTON BOSRGES DA SILVA 2455	UBERLANDIA	MG	7028914720048

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1,00	VOLUME(S)		0,00004	1,000	1,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
027556	TRAMADOL 50MG,CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 0512 /14 Q: 1.000,0000 F: 01/07/14 V: 30/06/2016 *** Portaria 344/98 A 2 Trib aprox R$: 36,90 Fonte: IBPT .	30041011	000	6108	CA	1.000,00	0,12	120,00	120,00	14,40	0,00	12,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 46137444000174-RUA JOAQUIM RONDINA 588 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: AGUDOS CEP: 17120000 UF: SP Pais: BRASIL. Pedido Referente a licitacao de numero: 320574 - HORARIO DE ENTREGA: DAS 8:30 / 10:30 ATE 13:30 / 16:30 - E-MAIL: cafagudos@yahoo.com.br* Valor Aproximado dos Tributos: 36,90 Pedido: 477183 Pedido Cliente: NE7928/14 NR.PROCESSO CLIENTE: 147/2014 *** BANCO BANCO DO BRASIL : 001 AG. 3149-6 C/C: 700.000-6 DEP. INDENTIFICADO COM N. CNPJ *** Licitacao Nr 320574 - CONCORRENCIA PUBLICA 011/2014AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 427/2014 Validade: 11/08/2015MODAL: ROD / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA JOAQUIM RONDINA 588 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: AGUDOS CEP: 17120000 UF: SP Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 9 Nome Fantasia: PREFEITURA MUNICIPAL DE AGUDOS) LOCAL DE ENTREGA: RUA JOAQUIM RONDINA 588 Bairro/Distrito: CENTRO Municipio: AGUDOS UF: SP Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO			**NF-e Nº. 1365370 SÉRIE 1 Estab. 103**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	Cº TERMOLABIL	C881542944<054=0

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1365370 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881542944<054=031

CHAVE DE ACESSO
3520 1167 7291 7800 0491 5500 1001 3653 7018 1914 6466

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135201009951549 05/11/2020 19:29:28

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	05/11/2020
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		05/11/2020
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1365370/1	10/12/2020	63.030,00						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
63.030,00	4.412,10	0,00	0,00	63.030,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	63.030,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
FL BRASIL HOLDING, LOGISTICA E TRANSPORTE LTDA	0 - Por conta do emitente				18.233.211/0023-45

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
R ANTONIO LUCHIARI 251	CAMPINAS	SP	795866043112

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
79,00	VOLUME(S)		0,64525	453,816	453,816

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
010686	DIAZEPAM 5MG L: 18080777 Q: 2.800,0000 F: 30/08/18 V: 30/08/2021 L: 18120176 Q: 618.200,0000 F: 30/12/18 V: 30/12/2021 L: 18120177 Q: 9.300,0000 F: 30/12/18 V: 30/12/2021 *** Portaria 344/98 B1	30049064	000	6108	CP	630.300,00	0,10	63.030,00	63.030,00	4.412,10	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 03517102000177-RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 347095*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1754257 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 20NE02934 NR.PROCESSO CLIENTE: 88.394/2019-11 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 3149-6 - C/C 306406-9 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 347095 - PREGAO ELETRONICO 209/2019 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 23/01/2021 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79031902 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 6.303,00 | LOCAL DE ENTREGA: RUA ANTONIO RUFINO DE SOUZA 50 Bairro/Distrito: JARDIM PARAISO Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1069903 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1069903 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881560548<054=031

CHAVE DE ACESSO
3518 0967 7291 7800 0491 5500 1001 0699 0311 3913 1146

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135180658527750 26/09/2018 15:22:45

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	26/09/2018
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		26/09/2018
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1069903/1	31/10/2018	44.637,46						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
44.637,46	3.124,62	0,00	0,00	44.637,46

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	44.637,46

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
411,00	VOLUME(S)		0,00342	565,000	565,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
021088	FLUOXETINA 20MG, CLORIDRATO (ITEM GENERICO) L: 25 722624 Q: 1150.450,0000 V: 30/08/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049039	000	6108	CA	1.150.450,00	0,0388	44.637,46	44.637,46	3.124,62	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337396*COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1228900 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 18NE01300 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337396 - PREGAO PRESENCIAL 4/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 14/12/2018 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 3.571,00 Valor ICMS Partilha UF Remetente: 892,75 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE **COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA** OS PRODUTOS CONSTANTES DA NOTA FISCAL INDICADA AO LADO		**NF-e Nº. 1095211 SÉRIE 1**
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	

Identificação do emitente

COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA
PC EMILIO MARCONATO 1000 - NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF - JAGUARIUNA – SP
CEP 13916-074 – 1935225800

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 – ENTRADA
1 – SAÍDA [1]

Nº. 1095211 FL 1 / 1
SÉRIE 1

C881560944<054=031

CHAVE DE ACESSO
3518 1167 7291 7800 0491 5500 1001 0952 1119 1136 0501

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

NATUREZA DA OPERAÇÃO	PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
VENDA DE MERC ADQ E REC DE TERC, DEST A NAO	135180831165901 30/11/2018 14:02:54

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSCR. EST. SUBS. TRIBUTÁRIO	CNPJ
395060142110	284908606	67.729.178/0004-91

DESTINATÁRIO/REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ / CPF	DATA DA EMISSÃO
FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE			11.228.564/0001-00	30/11/2018
ENDEREÇO	**BAIRRO / DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA ENTRADA/SAÍDA**
RUA BAHIA 280	JD PARADISO	79117-009		03/12/2018
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DE SAÍDA**
CAMPO GRANDE	6733143000	MS		

FATURA/DUPLICATA

FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR	FATURA/DUPLIC.	VENCIMENTO	VALOR
1095211/1	04/01/2019	58.609,30						

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS SUBSTITUTO	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
58.609,30	4.102,65	0,00	0,00	58.609,30

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	VALOR DO DESCONTO	OUTRAS DESPESAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	58.609,30

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

NOME / RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA	CÓDIGO ANTT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ
PROPRIO JAG	0 - Por conta do emitente				67.729.178/0004-91

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL
PC EMILIO MARCONATO 1000 GP22	JAGUARIUNA	SP	395060142110

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
278,00	VOLUME(S)		0,15529	809,000	809,000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CÓDIGO	DESCRIÇÃO PRODUTO / SERVIÇO	NCM / SH	CST	CFOP	UN	QUANT.	VALOR UNITÁRIO	VALOR TOTAL	B.CALC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALIQUOTAS ICMS	ALIQUOTAS IPI
001781	CARBAMAZEPINA 100MG/5ML L: 1821528 Q: 618,0000 V: 30/06/2020 L: 1821528 Q: 932,0000 V: 30/06/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049069	000	6108	FR	1.550,00	6,20	9.610,00	9.610,00	672,70	0,00	7,00	0,00
026897	CARBAMAZEPINA 200MG (ITEM GENERICO) L: 31222046 Q: 178.500,0000 V: 30/09/2020 L: 31222002 Q: 85.990,0000 V: 30/09/2020 L: 31222045 Q: 435.500,0000 V: 30/09/2020 *** Portaria 344/98 C1	30049065	000	6108	CP	699.990,00	0,07	48.999,30	48.999,30	3.429,95	0,00	7,00	0,00

CÁLCULO DO ISSQN

INSCRIÇÃO MUNICIPAL	VALOR TOTAL DOS SERVIÇOS	BASE DE CÁLCULO DO ISSQN	VALOR DO ISSQN
550516029	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

LOCAL DE ENTREGA: 11228564000100-RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL. PREZADO CLIENTE, FAVOR CONFERIR NO ATO DA ENTREGA - NAO ACEITAREMOS RECLAMACOES APOS 48hs DO RECEBIMENTO. [SAC:(19)3522-5804] Pedido Referente a licitacao de numero: 337395*-COPIA DA NOTA EMPENHO Pedido: 1303392 Autorizacao de Compra(Pedido Cliente): 18NE02792 *** BANCO DO BRASIL - Ag. 5119-5 - C/C 6406-8 - CNPJ 67729178000491 - DEP. INDENTIFICADO COM CNPJ DO ORGAO *** Licitacao Nr 337395 - PREGAO PRESENCIAL 07/2017 AFE: 1.04397-7 ** AE: 1.22375-2 ** ASS: 1302/16 Validade: 14/12/2018 MODAL: RODOVIARIO / TIPO ENTREGA: NORMAL LOCAL DE ENTREGA: Endereço: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE CEP: 79023162 UF: MS Pais: BRASIL(Código Interno Emitente: 5993 Nome Fantasia: FUNDO MUN DE SAUDE DE CAMPO GRANDE)| EC 87/2015 Valor ICMS Partilha UF Destino: 4.688,74 Valor ICMS Partilha UF Remetente: 1.172,19 | LOCAL DE ENTREGA: RUA NAVIRAI 660 Bairro/Distrito: VILA MARGARIDA Municipio: CAMPO GRANDE UF: MS Pais: BRASIL

RESERVADO AO FISCO

Via Rápida Empresa - VRE
CERTIFICADO DE LICENCIAMENTO INTEGRADO
JUCESP - JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação

Prefeitura do Município de Jaguariúna

Governo do Estado de São Paulo

É importante saber que:

1. Todos os dados e declarações constantes deste documento são de responsabilidade do proprietário do estabelecimento.

2. Somente as atividades econômicas contidas neste comprovante tem o funcionamento autorizado.

3. Quaisquer alterações de dados e/ou de condições que determinem a inscrição nos órgãos e expedição deste documento implica a perda de sua validade e regularidade perante os órgãos, e obriga o empresário e/ou empresa jurídica a revalidar as informações e renovar sua solicitação.

4. Os órgãos envolvidos poderão a qualquer momento fiscalizar ou notificar o interessado a comprovar as restrições e/ou condições supramencionadas no documento, de forma que se não atendidas as notificações, poderá ter início procedimento de apuração de responsabilidades com eventual imposição de multa, interdição do imóvel ou cassação do licenciamento.

5. As taxas devidas de cada órgão deverão ser recolhidas diretamente com os envolvidos e mantidas válidas durante todo o período de vigência do estabelecimento, de acordo com as regras definidas e especificadas pelo órgão.

DADOS DA SOLICITAÇÃO, EMISSÃO E VALIDADE DESTE DOCUMENTO:

PROTOCOLO/NÚMERO
SPM2230391805

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO
1586445

DATA DA SOLICITAÇÃO
09/05/2022

DATA DE EMISSÃO
22/07/2021

DATA DE VALIDADE
09/05/2023

DADOS DA EMPRESA

NOME EMPRESARIAL
COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA

CNPJ
67.729.178/0004-91

NATUREZA JURÍDICA
Sociedade Empresária Limitada

Inscrição Municipal

ENDEREÇO DO ESTABELECIMENTO

PRACA EMILIO MARCONATO, 1000 GALPAO 22

NUCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOAO ALDO NASSIF, Jaguariúna - SP CEP: 13916074

ÁREA DO ESTABELECIMENTO 10083.58

ÁREA DO IMÓVEL (ÁREA CONSTRUÍDA) (M²) 10083.58

ATIVIDADES ECONÔMICAS LICENCIADAS

4644301 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

4645101 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios

4645103 - Comércio atacadista de produtos odontológicos

4664800 - Comércio atacadista de máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico-hospitalar; partes e peças

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 11/05/2022 09:15:00 que o documento de hash (SHA-256) a9243d74c974591001214af11a00f6d41df4cdbb8cf2a7188a64694d4664a825 foi validado em 11/05/2022 09:13:39 através da transação blockchain 0x77c1beff17fdce946d59ef0b40eec3f5299ea0bddddbc104ecc65568724a188f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63427)

DADOS DA EMPRESA
4646001 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
4649408 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar
4646002 - Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal
4637199 - Comércio atacadista especializado em outros produtos alimentícios não especificados anteriormente

ATIVIDADES AUXILIARES LICENCIADAS
Sede

ANÁLISE DE VIABILIDADE

PARECER DA PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE JAGUARIÚNA

VÁLIDO PARA A INSCRIÇÃO MUNICIPAL DO IMÓVEL **DATA DE EMISSÃO:** 18/03/2022

RESTRIÇÕES AO EXERCÍCIO DA ATIVIDADE NO LOCAL INDICADO:

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

» Atividade permitida no local indicado, desde que apresente quando solicitado pela Prefeitura cópia do projeto aprovado pela

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 11/05/2022 09:15:00 que o documento de hash (SHA-256) a9243d74c974591001214af11a00f6d41df4cdbb8cf2a7188a64694d4664a825 foi validado em 11/05/2022 09:13:39 através da transação blockchain 0x77c1beff17fdce946d59ef0b40eec3f5299ea0bddddbc104ecc65568724a188f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63427)

PARECER DA PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE JAGUARIÚNA

Prefeitura para a finalidade pretendida, nos termos do artigo 347 da Lei nº 134/2007.

LICENCIAMENTO INTEGRADO

Secretaria de Estado da Saúde / Vigilância Sanitária

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE	CNAE
23/02/2022	352470901-464-000015-1-1	09/05/2023	4649-4/08
DATA EMISSÃO	**NÚMERO DE LICENÇA**	**VALIDADE**	**CNAE**
23/02/2022	352470901-464-000016-1-9	09/05/2023	4646-0/01
DATA EMISSÃO	**NÚMERO DE LICENÇA**	**VALIDADE**	**CNAE**
23/02/2022	352470901-464-000023-1-3	09/05/2023	4646-0/02
DATA EMISSÃO	**NÚMERO DE LICENÇA**	**VALIDADE**	**CNAE**
23/02/2022	352470901-464-000013-1-7	09/05/2023	4644-3/01
DATA EMISSÃO	**NÚMERO DE LICENÇA**	**VALIDADE**	**CNAE**
23/02/2022	352470901-464-000024-1-0	09/05/2023	4645-1/03

Secretaria de Estado da Segurança Pública / Corpo de Bombeiros

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE
22/07/2021	AVCB 0000524486	16/07/2024

FORAM PRESTADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Declaro que o meu estabelecimento encontra-se no interior de uma edificação Licenciada pelo Corpo de Bombeiros, conforme o tipo e o número acima descrito.

» Declaro que a atividade a ser desenvolvida no estabelecimento é compatível com a ocupação aprovada pelo Corpo de Bombeiros para a edificação como um todo.

» Declaro estar ciente de que devo manter os sistemas de segurança contra incêndio sob minha responsabilidade em condições de utilização, de acordo com o preconizado pelo Regulamento de Segurança contra Incêndio do Estado de São Paulo.

» Declaro estar ciente de que estou sujeito à fiscalização do Corpo de Bombeiros e que, além da cassação da Licença, o registro de informações inverídicas pode acarretar ao declarante o crime de falsidade ideológica, tipificado no Artigo 299 do Código Penal, com previsão de pena de um a cindo anos de reclusão e multa, sem prejuízo das providências administrativas e cíveis cabíveis.

Secretaria de Estado do Meio Ambiente / CETESB

TIPO DE DOCUMENTO	NÚMERO DE LICENÇA	DATA EMISSÃO	VALIDADE
CERTIFICADO DE DISPENSA	2336335	09/05/2022	INEXISTENTE

FORAM PRESTADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Atividades exercidas no local:

» 4637-1/99-007 - Complementos e suplementos alimentícios; comércio atacadista de

» 4644-3/01-002 - Distribuidora de medicamentos de uso humano; comércio atacadista de

» 4644-3/01-006 - Medicamentos para uso humano; comércio atacadista de

» 4644-3/01-010 - Soro; comércio atacadista de

» 4645-1/01-004 - Estetoscópio; comércio atacadista de

» 4645-1/01-007 - Instrumentos e materiais médico-cirúrgicos-hospitalares; comércio atacadista de

» 4645-1/01-008 - Instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios; comércio atacadista de

» 4645-1/01-012 - Kits diagnostico para exames; comércio atacadista de

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 11/05/2022 09:15:00 que o documento de hash (SHA-256) a9243d74c974591001214af11a00f6d41df4cdbb8cf2a7188a64694d4664a825 foi validado em 11/05/2022 09:13:39 através da transação blockchain 0x77c1beff17fdce946d59ef0b40eec3f5299ea0bddddbc104ecc65568724a188f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63427)

» 4645-1/01-014 - Luvas e ataduras cirúrgicas; comércio atacadista de

» 4645-1/01-017 - Material cirúrgico; comércio atacadista de

» 4645-1/01-018 - Material hospitalar; comércio atacadista de

» 4645-1/01-019 - Material medico; comércio atacadista de

» 4645-1/01-020 - Medidores de pressão; comércio atacadista de

» 4645-1/01-021 - Nebulizador; comércio atacadista de

» 4645-1/01-022 - Seringas, agulhas para suturas, punções ou injeções; comércio atacadista de

» 4645-1/01-023 - Termômetro; comércio atacadista de

» 4645-1/01-024 - Tubos de ensaio (laboratórios); comércio atacadista de

» 4646-0/01-001 - Artigos de perfumaria; comércio atacadista de

» 4646-0/01-007 - Cosméticos; comércio atacadista de

» 4646-0/01-011 - Perfumaria; comércio atacadista de

» 4646-0/01-013 - Produtos de perfumaria; comércio atacadista de

» 4646-0/02-002 - Artigos de higiene pessoal; comércio atacadista de

» 4646-0/02-005 - Fraldas descartáveis; comércio atacadista de

» 4646-0/02-007 - Preservativos (camisinhas); comércio atacadista de

» 4646-0/02-008 - Produtos de higiene pessoal; comércio atacadista de

» 4649-4/08-004 - Produtos de conservação domiciliar; comércio atacadista de

» 4649-4/08-006 - Produtos de limpeza, higiene domestica; comércio atacadista de

» 4649-4/08-008 - Sabão, detergente, alvejante; comércio atacadista de

» 4649-4/08-009 - Saneante domissanitário; comércio atacadista de

» 4664-8/00-002 - Equipamentos de laboratório; comércio atacadista de

» 4664-8/00-008 - Equipamentos médico-cirúrgicos diversos; comércio atacadista de

» Trata-se de atividade artesanal que atende a TODOS os critérios abaixo? - Trabalho manual não industrializado; - Realizado por pessoa física, produtor rural ou pessoa jurídica; - A empresa não possui funcionários, a produção é realizada por uma única pessoa ou família; - A empresa deve ser enquadrada como ME, EPP ou MEI; - Não realiza produção em série ou em escala; - Não realiza a distribuição do produto para venda em pontos comerciais de terceiros, varejistas ou atacadistas; - Utiliza matéria prima oriunda da região;

» Resposta: Não

» Trata-se de CNPJ emitido para empresa constituída por uma única pessoa (sem funcionários) com a finalidade de prestação de serviços por contrato?

» Serão desenvolvidas no local pretendido apenas atividades administrativas e comerciais, como escritório, representação comercial, showroom, etc.? (exceto postos de combustível e comercio atacadista de produtos químicos/inflamáveis)

» No local será desenvolvida apenas a atividade de depósito de produto acabado, incluindo defensivos agrícolas (exceto depósito de produtos químicos ou de produtos inflamáveis estocados em tanques ou a granel)?

» No local haverá apenas a distribuição de produto acabado, sem montagem ou fabricação de produtos (exceto postos de combustíveis e depósitos de produtos químicos)?

» Resposta: Sim

» No local será desenvolvido o depósito ou o comércio atacadista de produtos químicos, terminais de carga, portuários, logísticos, intermodais e multimodais ?

» Declaro que a atividade não será instalada e/ou realizada em APM (Área de Proteção aos Mananciais) / APRM (Área de Proteção e Recuperação de Mananciais).

» Declaro que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica da CETESB: 1.Corte de árvores nativas isoladas; 2. Supressão de vegetação nativa; 3. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP); 4. Movimentação de

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 11/05/2022 09:15:00 que o documento de hash (SHA-256) a9243d74c974591001214af11a00f6d41df4cdbb8cf2a7188a64694d4664a825 foi validado em 11/05/2022 09:13:39 através da transação blockchain 0x77c1beff17fdce946d59ef0b40eec3f5299ea0bddddbc104ecc65568724a188f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63427)

Secretaria de Estado do Meio Ambiente / CETESB

terra acima de 100 m³ (cem metros cúbicos); 5. Intervenção em Áreas de Várzea para fins agrícolas.

FORAM PRESTADAS AS SEGUINTES MANIFESTAÇÕES:

» A atividade realizada pela empresa no local e nas condições informadas no pedido está dispensada da necessidade de obtenção das Licenças Prévia, de Instalação e de Operação da CETESB. Caso haja alteração dessa situação, deverá haver de nova solicitação.

Secretaria da Agricultura / Coordenadoria de Defesa Agropecuária

DATA EMISSÃO	PROTOCOLO DE BAIXO RISCO	CNAE
09/05/2022		4637-1/99

DATA EMISSÃO	PROTOCOLO DE BAIXO RISCO	CNAE
09/05/2022		4644-3/01 4645-1/01 4645-1/03 4646-0/01 4646-0/02 4649-4/08 4664-8/00

FORAM PRESTADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Declaro que as atividades que realizo para este protocolo não são de âmbito de gestão no sistema de Gestão de Defesa Animal e Vegetal (GEDAVE) pela Coordenadoria de Defesa Agropecuária (CDA) da Secretaria de Agricultura e Abastecimento (SAA).

Prefeitura de Jaguariúna

VIGILÂNCIA SANITÁRIA

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE	CNAE
23/02/2022	352470901-463-000021-1-9	09/05/2023	4637-1/99

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE	CNAE
23/02/2022	352470901-464-000014-1-4	09/05/2023	4645-1/01

DATA EMISSÃO	PROTOCOLO DE BAIXO RISCO	CNAE
09/05/2022		4664-8/00

FORAM PRESTADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Declaro estar ciente de que a atividade que realizo não é licenciada pelo órgão de vigilância sanitária.

PREFEITURA

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE
10/05/2022	8322021	10/05/2024

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 11/05/2022 09:15:00 que o documento de hash (SHA-256) a9243d74c974591001214af11a00f6d41df4cdbb8cf2a7188a64694d4664a825 foi validado em 11/05/2022 09:13:39 através da transação blockchain 0x77c1beff17fdce946d59ef0b40eec3f5299ea0bddddbc104ecc65568724a188f e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63427)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **a9243d74c974591001214af11a00f6d41df4cdbb8cf2a7188a64694d4664a825** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **63427** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"ALVARA_MUNICIPAL_10_05_24"**, cujo assunto é descrito como **"ALVARA_MUNICIPAL_10_05_24"**, faz prova de que em **11/05/2022 09:12:22**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **11/05/2022 09:14:13** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x77c1beff17fdce946d59ef0b40eec3f5299ea0bddddbc104ecc65568724a188f**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de JAGUARIUNA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000013-1-7** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

Nº PROCESSO:	**1302/16**
Nº PROTOCOLO:	**004189/2022** DATA DO PROTOCOLO: **23/02/2022**
SUBGRUPO:	**DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO:	**COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE:	**4644-3/01 COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO**
OBJETO LICENCIADO:	**ESTABELECIMENTO**
DETALHE:	

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	CNPJ ALBERGANTE:	
NOME FANTASIA:	**RIOCLARENSE**		
CNPJ / CPF:	**67.729.178/0004-91**		
LOGRADOURO:	**Praça EMÍLIO MARCONATO**	NÚMERO:	**1000**
COMPLEMENTO:	**GALPÃO G22**		
BAIRRO:	**NÚCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF**		
MUNICÍPIO:	**JAGUARIUNA**		
CEP:	**13916-074**	UF:	**SP**
PÁGINA DA WEB:			

RESPONSÁVEL LEGAL: **WALTER PROCHNOW JUNIOR**
CPF: **13949846859** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **MICHELLE LOPES TIBURCIO**
CPF: **33670624805** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **830.306** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **VALDILENE GUSTAVO MAGUETA**
CPF: **03337612601** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **38072** UF: **SP**

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000013-1-7** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:	
MEDICAMENTO	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	DISTRIBUIR
	TRANSPORTE PRÓPRIO
MEDICAMENTO SUJEITO AO CONTROLE ESPECIAL	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	DISTRIBUIR
	TRANSPORTE PRÓPRIO

CATEGORIA: ANOVULATÓRIOS

CATEGORIA: ANTIBIÓTICOS

CATEGORIA: CEFOLOSPORÍNICOS E PENICILÍNICOS

CATEGORIA: CONTROLE ESPECIAL

CATEGORIA: DEMAIS CATEGORIAS

CATEGORIA: ENTORPECENTES

CATEGORIA: FITOTERÁPICOS

CATEGORIA: HEMODERIVADOS

CATEGORIA: HORMÔNIOS

CATEGORIA: ONCOLÓGICOS / CITOSTÁTICOS

CATEGORIA: PRODUTOS OFICINAIS

CATEGORIA: PSICOTRÓPICOS

CATEGORIA: SPGV - SOLUÇÃO PARENTERAL DE GRANDE VOLUME

O(A) JACKSON IGOR DA SILVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE JAGUARIUNA
CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

JAGUARIUNA — LOCAL

09/05/2022 — DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1652114207349

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de JAGUARIUNA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000014-1-4** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

Nº PROCESSO:	**1303/16**
Nº PROTOCOLO:	**004210/2022** DATA DO PROTOCOLO: **23/02/2022**
SUBGRUPO:	**DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO:	**COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE:	**4645-1/01 COMÉRCIO ATACADISTA DE INSTRUMENTOS E MATERIAIS PARA USO MÉDICO, CIRÚRGICO, HOSPITALAR E DE LABORATÓRIOS**
OBJETO LICENCIADO:	**ESTABELECIMENTO**
DETALHE:	

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	CNPJ ALBERGANTE:
NOME FANTASIA:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	
CNPJ / CPF:	**67.729.178/0004-91**	
LOGRADOURO:	**Praça EMÍLIO MARCONATO**	NÚMERO: **1000**
COMPLEMENTO:	**GALPÃO G22**	
BAIRRO:	**NÚCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF**	
MUNICÍPIO:	**JAGUARIUNA**	
CEP:	**13916-074**	UF: **SP**
PÁGINA DA WEB:		

RESPONSÁVEL LEGAL: **WALTER PROCHNOW JUNIOR**
CPF: **13949846859** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **MICHELLE LOPES TIBURCIO**
CPF: **33670624805** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **830.306** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **VALDILENE GUSTAVO MAGUETA**
CPF: **03337612601** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **38072** UF: **SP**

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000014-1-4** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:

PRODUTOS PARA SAÚDE

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA

DISTRIBUIR

TRANSPORTE PRÓPRIO

CATEGORIA:

MATERIAL OU ARTIGO DESCARTÁVEL

PRODUTO PARA DIAGNÓSTICO DE USO

OUTROS PRODUTOS PARA SAÚDE

O(A) JACKSON IGOR DA SILVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE JAGUARIUNA CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

JAGUARIUNA LOCAL

09/05/2022 DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1652114134471

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de JAGUARIUNA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000024-1-0** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

Nº PROCESSO:	**009229/2021**		
Nº PROTOCOLO:	**004217/2022**	DATA DO PROTOCOLO:	**23/02/2022**
SUBGRUPO:	**DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**		
AGRUPAMENTO:	**COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS PARA A SAÚDE**		
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE:	**4645-1/03 COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS**		
OBJETO LICENCIADO:	**ESTABELECIMENTO**		
DETALHE:			

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	CNPJ ALBERGANTE:	
NOME FANTASIA:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**		
CNPJ / CPF:	**67.729.178/0004-91**		
LOGRADOURO:	**Praça EMÍLIO MARCONATO**	NÚMERO:	**1000**
COMPLEMENTO:	**GALPÃO G22**		
BAIRRO:	**NÚCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF**		
MUNICÍPIO:	**JAGUARIUNA**		
CEP:	**13916-074**	UF:	**SP**
PÁGINA DA WEB:	**WWW.RIOCLARENSE.COM.BR**		

RESPONSÁVEL LEGAL: **WALTER PROCHNOW JUNIOR**
CPF: **13949846859** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **MICHELLE LOPES TIBURCIO**
CPF: **33670624805** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **830.306** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **VALDILENE GUSTAVO MAGUETA**
CPF: **03337612601** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **38072** UF: **SP**

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000024-1-0** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:

PRODUTOS PARA SAÚDE

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA

DISTRIBUIR

TRANSPORTE PRÓPRIO

CATEGORIA:

OUTROS PRODUTOS PARA SAÚDE

O(A) JACKSON IGOR DA SILVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE JAGUARIUNA
CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

JAGUARIUNA — LOCAL

09/05/2022 — DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1652114070327

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de JAGUARIUNA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000023-1-3** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

Nº PROCESSO:	**009228/2021**
Nº PROTOCOLO:	**004214/2022** DATA DO PROTOCOLO: **23/02/2022**
SUBGRUPO:	**DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO:	**COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICO, PRODUTO DE HIGIENE E PERFUMES**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE:	**4646-0/02 COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL**
OBJETO LICENCIADO:	**ESTABELECIMENTO**
DETALHE:	

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	CNPJ ALBERGANTE:
NOME FANTASIA:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	
CNPJ / CPF:	**67.729.178/0004-91**	
LOGRADOURO:	**Praça EMÍLIO MARCONATO**	NÚMERO: **1000**
COMPLEMENTO:	**GALPÃO G22**	
BAIRRO:	**NÚCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF**	
MUNICÍPIO:	**JAGUARIUNA**	
CEP:	**13916-074**	UF: **SP**
PÁGINA DA WEB:	**WWW.RIOCLARENSE.COM.BR**	

RESPONSÁVEL LEGAL: **WALTER PROCHNOW JUNIOR**
CPF: **13949846859** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **MICHELLE LOPES TIBURCIO**
CPF: **33670624805** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **830.306** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **VALDILENE GUSTAVO MAGUETA**
CPF: **03337612601** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **38072** UF: **SP**

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000023-1-3** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:

PRODUTO DE HIGIENE

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA

DISTRIBUIR

TRANSPORTE PRÓPRIO

CATEGORIA:

PRODUTOS DE HIGIENE PARA ABSORÇÃO DE LÍQUIDOS CORPORAIS

O(A) JACKSON IGOR DA SILVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE JAGUARIUNA
CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

JAGUARIUNA — LOCAL

09/05/2022 — DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1652114005087

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de JAGUARIUNA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000015-1-1** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

Nº PROCESSO:	**1304/16**
Nº PROTOCOLO:	**004212/2022** DATA DO PROTOCOLO: **23/02/2022**
SUBGRUPO:	**DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO:	**COMÉRCIO ATACADISTA DE SANEANTES DOMISSANITÁRIOS**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE:	**4649-4/08 COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS DE HIGIENE, LIMPEZA E CONSERVAÇÃO DOMICILIAR**
OBJETO LICENCIADO:	**ESTABELECIMENTO**
DETALHE:	

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	CNPJ ALBERGANTE:
NOME FANTASIA:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	
CNPJ / CPF:	**67.729.178/0004-91**	
LOGRADOURO:	**Praça EMÍLIO MARCONATO**	NÚMERO: **1000**
COMPLEMENTO:	**GALPÃO G22**	
BAIRRO:	**NÚCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF**	
MUNICÍPIO:	**JAGUARIUNA**	
CEP:	**13916-074**	UF: **SP**
PÁGINA DA WEB:	**WWW.RIOCLARENSE.COM.BR**	

RESPONSÁVEL LEGAL: **WALTER PROCHNOW JUNIOR**
CPF: **13949846859** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **MICHELLE LOPES TIBURCIO**
CPF: **33670624805** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **830.306** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **VALDILENE GUSTAVO MAGUETA**
CPF: **03337612601** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **38072** UF: **SP**

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000015-1-1** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS	
CLASSE DE PRODUTO:	
SANEANTE DOMISSANITÁRIO	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	DISTRIBUIR
	TRANSPORTE PRÓPRIO
CATEGORIA:	
	SANITIZANTES (PRODUTOS COM AÇÃO ANTIMICROBIANA)
	DESINFETANTES (PRODUTOS COM AÇÃO ANTIMICROBIANA)
	ESTERILIZANTES (PRODUTOS COM AÇÃO ANTIMICROBIANA)

O(A) JACKSON IGOR DA SILVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE JAGUARIUNA
CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

JAGUARIUNA — LOCAL

09/05/2022 — DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1652114263926

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de JAGUARIUNA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000016-1-9** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

Nº PROCESSO:	**1305/16**
Nº PROTOCOLO:	**004219/2022** DATA DO PROTOCOLO: **23/02/2022**
SUBGRUPO:	**DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO:	**COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICO, PRODUTO DE HIGIENE E PERFUMES**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE:	**4646-0/01 COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA**
OBJETO LICENCIADO:	**ESTABELECIMENTO**
DETALHE:	

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	CNPJ ALBERGANTE:
NOME FANTASIA:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	
CNPJ / CPF:	**67.729.178/0004-91**	
LOGRADOURO:	**Praça EMÍLIO MARCONATO**	NÚMERO: **1000**
COMPLEMENTO:	**GALPÃO G22**	
BAIRRO:	**NÚCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF**	
MUNICÍPIO:	**JAGUARIUNA**	
CEP:	**13916-074**	UF: **SP**
PÁGINA DA WEB:		

RESPONSÁVEL LEGAL: **WALTER PROCHNOW JUNIOR**
CPF: **13949846859** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **MICHELLE LOPES TIBURCIO**
CPF: **33670624805** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **830.306** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **VALDILENE GUSTAVO MAGUETA**
CPF: **03337612601** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **38072** UF: **SP**

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-464-000016-1-9** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS	
CLASSE DE PRODUTO:	
COSMÉTICO	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	DISTRIBUIR
	TRANSPORTE PRÓPRIO
PRODUTO DE HIGIENE	
	ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA
	DISTRIBUIR
	TRANSPORTE PRÓPRIO
CATEGORIA:	
	PRODUTOS DE HIGIENE
	PRODUTOS DE HIGIENE
	PRODUTOS DE HIGIENE PARA ABSORÇÃO DE LÍQUIDOS CORPORAIS
	OUTROS COSMÉTICOS
	REPELENTES
	COSMÉTICOS

O(A) JACKSON IGOR DA SILVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE JAGUARIUNA
CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

JAGUARIUNA — LOCAL

09/05/2022 — DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1652114312694

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de JAGUARIUNA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-463-000021-1-9** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

Nº PROCESSO:	**1398/17**
Nº PROTOCOLO:	**004221/2022** DATA DO PROTOCOLO: **23/02/2022**
SUBGRUPO:	**DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**
AGRUPAMENTO:	**COMÉRCIO ATACADISTA DE ALIMENTOS**
ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE:	**4637-1/99 COMÉRCIO ATACADISTA ESPECIALIZADO EM OUTROS PRODUTOS ALIMENTÍCIOS NÃO ESPECIFICADOS ANTERIORMENTE**
OBJETO LICENCIADO:	**ESTABELECIMENTO**
DETALHE:	

RAZÃO SOCIAL:	**COMERCIAL CIRURGICA RIOCLARENSE LTDA**	CNPJ ALBERGANTE:	
NOME FANTASIA:	**RIOCLARENSE**		
CNPJ / CPF:	**67.729.178/0004-91**		
LOGRADOURO:	**Praça EMÍLIO MARCONATO**	NÚMERO:	**1000**
COMPLEMENTO:	**GALPÃO G22**		
BAIRRO:	**NÚCLEO RESIDENCIAL DOUTOR JOÃO ALDO NASSIF**		
MUNICÍPIO:	**JAGUARIUNA**		
CEP:	**13916-074**	UF:	**SP**
PÁGINA DA WEB:			

RESPONSÁVEL LEGAL: **WALTER PROCHNOW JUNIOR**
CPF: **13949846859** CONSELHO REGIONAL: **N/A**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **MICHELLE LOPES TIBURCIO**
CPF: **33670624805** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **830.306** UF: **SP**

RESPONSÁVEL TÉCNICO SUBSTITUTO: **VALDILENE GUSTAVO MAGUETA**
CPF: **03337612601** CONSELHO REGIONAL: **CRF**
Nº INSCR. CONSELHO PROF: **38072** UF: **SP**

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352470901-463-000021-1-9** DATA DE VALIDADE: **09/05/2023**

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:

ALIMENTO

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA

DISTRIBUIR

TRANSPORTE PRÓPRIO

CATEGORIA:

ALIMENTOS COM ALEGAÇÕES DE PROPRIEDADES FUNCIONAIS E/OU DE SAÚDE

ALIMENTOS DE TRANSIÇÃO LACTENTES CRIANÇAS PRIMEIRA INFÂNCIA

O(A) JACKSON IGOR DA SILVA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE JAGUARIUNA
CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.
ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLARECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

JAGUARIUNA — LOCAL

09/05/2022 — DATA DE DEFERIMENTO

Codigo de Validação: 1652114355245

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/

v3.0 - DAUTIN Blockchain Documentos Digitais e Serviços Ltda EPP certifica em 10/05/2022 09:30:43 que o documento de hash (SHA-256) 6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa foi validado em 10/05/2022 09:29:52 através da transação blockchain 0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 63220)

Rua XV de Novembro, 64 - Sala 21
Edifício Pedro Francisco Vargas
Centro, Itajaí - Santa Catarina
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A DAUTIN BLOCKCHAIN DOCUMENTOS DIGITAIS E SERVIÇOS LTDA, especificada neste ato apenas como **Dautin Blockchain Co.** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **6256221177690ef1615ca4332ff91a9fa55c2003670dfbc12adb736483c454aa** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **63220** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"LICENÇA_ESTADUAL_09_05_23"**, cujo assunto é descrito como **"LICENÇA_ESTADUAL_09_05_23"**, faz prova de que em **10/05/2022 09:29:16**, o responsável **Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda (67.729.178/0001-49)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Comercial Cirúrgica Rioclarense Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a DAUTIN Blockchain Co.

Este CERTIFICADO foi emitido em **10/05/2022 09:30:31** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa DAUTIN Blockchain Co. de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x88ab2abb9ae37dd69a91ddd457f05380837d7bb959f1223f722faa06496840a9**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

A(o)
SUPER.E.DE COMPRAS E LICITACOES RONDONIA - RO
CONTROLE INTERNO N°. 360714

PREGAO ELETRONICO N°.: 633/2022
PROCESSO: 0036.084920/2022

ENCERRAMENTO: 19/11/2022 AS 09:30HS
ABERTURA : 19/11/2022 AS 09:30HS

Item	Nome Comercial / Nome Genérico	Fabricante / Obs.	Reg.Min.Saúde no Portaria / Cód.DCB	Quantidade	Un.	Preço Unit.	Preço Total
000008	BRIMONIDINA SOL OFTALMICA 2MG/ML CX C/1FR X 5ML GEN 506940 BRIMONIDINA 2MG/ML, TARTARATO VALIDADE DO PRODUTO: 24 MESES NAO POSSUI CODIGO DATAMATRIX	GEOLAB	1.5423.0144.009-6 01347	7.510	FR	7,15	53.696,50

Preço Unit.: Sete Reais e Quinze Centavos
Preço Total: Cinqüenta e Três Mil, Seiscentos e Noventa e Seis Reais e Cinqüenta Centavos

1 Item						Total Geral:	53.696,50

Total Geral : Cinqüenta e Três Mil, Seiscentos e Noventa e Seis Reais e Cinqüenta Centavos

VALIDADE DA PROPOSTA....: 90 DIAS.
CONDICOES DE PAGAMENTO..: 30 DIAS APÓS A ENTREGA TOTAL DOS ITENS/PRODUTOS DE ACORDO COM A N.E.
PRAZO DE ENTREGA.....: 30 DIAS CORRIDOS, CONTADOS A PARTIR DO RECEBIMENTO DA NOTA DE EMPENHO.
CONDIÇÕES DE ENTREGA....: PARCELADA – 12 MESES (VALIDADE DA ATA DE REGISTRO DE PREÇOS)
LOCAL DE ENTREGA.....: CENTRAL DE ABASTECIMENTO FARMACÊUTICO – CAF1, SITO A RUA APARÍCIO DE MORAES N° 4338 –BAIRRO: INDUSTRIAL – CEP: 76.821-240 – PORTO VELHO/RO.
VALIDADE DOS PRODUTOS...: CONFORME ANEXO I.12.6 E 12.7.
PROCEDÊNCIA.....: NOS ITENS QUE NÃO CONSTAM A PROCEDÊNCIA EM SUA DESCRIÇÃO, CONSIDERAR NACIONAIS.
DADOS BANCÁRIOS.....: BANCO DO BRASIL AG: 3149-6 C/C: 306.406-9.
DADOS DO RESPONSÁVEL....: RAFAEL OLÍMPIO CASTANHEIRA, BRASILEIRO, CASADO, COORDENADOR DE VENDAS, RESIDENTE E DOMICILIADO NA CIDADE DE ARARAS, ESTADO DE SÃO PAULO, NA RUA JOSÉ CAMARGO SCHIMIDT N°210 – BAIRRO PARQUE SANTA CÂNDIDA, CEP: 13603-172, PORTADOR DA CARTEIRA DE IDENTIDADE RG N° 35.348.360-6 SSP/SP E CPF N° 324.367.598-71.

DECLARAMOS QUE ESTAMOS DE PLENO ACORDO COM TODAS AS CONDIÇÕES ESTABELECIDAS NO EDITAL E SEUS ANEXOS, BEM COMO ACEITAMOS TODAS AS OBRIGAÇÕES E RESPONSABILIDADES ESPECIFICADAS NO TERMO DE REFERÊNCIA.

DECLARAMOS QUE NA PROPOSTA DE PREÇOS REGISTRADA/INSERIDA NO SISTEMA ESTÃO INCLUÍDOS TODOS OS INSUMOS QUE O COMPÕEM, TAIS COMO: DESPESAS COM MÃO-DE-OBRA, MATERIAIS, EQUIPAMENTOS, IMPOSTOS, TAXAS, FRETES, DESCONTOS E QUAISQUER OUTROS QUE INCIDAM DIRETA OU INDIRETAMENTE NA EXECUÇÃO DO OBJETO DESTA LICITAÇÃO, OS QUAIS DEVERÃO COMPOR SUA PROPOSTA.

OBSERVACAO.....: DECLARAMOS QUE OS MEDICAMENTOS CONSTANTES NO ANEXO I, ITEM 130 DO RICMS/02, SÃO ISENTOS DE ICMS, PORTANTO OS PREÇOS PROPOSTOS EM ESPECIAL PARA ESTES MEDICAMENTOS, ESTÃO DESONERADOS DE ICMS, OU SEJA, LÍQUIDOS.
INFORMAMOS E ORIENTAMOS OS RESPONSÁVEIS TÉCNICOS DA ÁREA DA SAÚDE, QUE DE ACORDO COM AS PORTARIAS DE NOS. 802 DE 08/10/1998 E 344 DE 12/05/1998 EMITIDAS PELA SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E EXIGÊNCIAS DAS VIGILÂNCIAS SANITÁRIAS ESTADUAIS E MUNICIPAIS QUE É TERMINANTEMENTE PROIBIDO O DISTRIBUIDOR PROCEDER AO FRACIONAMENTO/VIOLAR AS EMBALAGENS SECUNDARIAS. DESTA FORMA, OS PEDIDOS/EMPENHOS/ORDEM DE FORNECIMENTO DEVEM CONTINUAR SENDO SOLICITADOS PELA MENOR UNIDADE, PORÉM, ADEQUADAS AS NOSSAS EMBALAGENS COMERCIAIS OFERTADAS E ADJUDICADAS NO CERTAME.

JAGUARIUNA, 19 DE DEZEMBRO DE 2022..

ALESSANDRA FERNANDA RIGO FERREIRA:36937157851
Digitally signed by ALESSANDRA FERNANDA RIGO FERREIRA:36937157851
Date: 2022.12.19 14:09:58 -03'00'

67.729.178/0004-91
COMERCIAL CIRÚRGICA RIOCLARENSE LTDA
Praça Emílio Marconato, nº 1000 - Galpão 22
Núcleo Residencial Doutor João Aldo Nassif CEP: 13916-074
JAGUARIÚNA - SP

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TARTARATO DE BRIMONIDINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	**CNPJ**	03.485.572/0001-04	**Autorização**	1.05.423-2
Processo	25351.500821/2008-58	**Categoria Regulatória**	Genérico	**Data do registro**	13/04/2009
Nome Comercial	TARTARATO DE BRIMONIDINA	**Registro**	154230144	**Vencimento do registro**	04/2029
Princípio Ativo	TARTARATO DE BRIMONIDINA			**Medicamento de referência**	ALPHAGAN
Classe Terapêutica	ANTIGLAUCOMATOSOS			**ATC**	ANTIGLAUCOMATOSOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1,5 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440010	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1,5 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440029	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	1,5 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440037	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	1,5 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440045	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	1,5 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440053	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

6	1,5 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440061	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	1,5 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440071	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	1,5 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440088	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML ATIVA	1542301440096	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Princípio Ativo	TARTARATO DE BRIMONIDINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()
Local de Fabricação	• **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0006-00 **Endereço:** - - BRASIL **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A **CNPJ:** - 03.485.572/0001-04 **Endereço:** ANÁPOLIS - GO - BRASIL **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	TOPICA
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	-
Destinação	Institucional Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	2,0 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440101	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	2,0 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 5ML ATIVA	1542301440118	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	2,0 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 5ML ATIVA	1542301440126	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	2,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440134	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	2,0 MG/ML SOL OFT CX 25 FR GOT PLAS OPC X 10ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440142	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	2,0 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 10ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440150	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	2,0 MG/ML SOL OFT CX 100 FR GOT PLAS OPC X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1542301440169	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440177	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

18	1,0 MG/ML SOL OFT CX 50 FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1542301440185	SOLUÇAO OFTALMICA	13/04/2009	24 meses

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:	**82.277.955/0007-40**	DUNS®:	**92*****08**
Razão Social:	**NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA**		
Nome Fantasia:			
Situação do Fornecedor:	**Credenciado**	Data de Vencimento do Cadastro:	**22/06/2023**
Natureza Jurídica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**		
MEI:	**Não**		
Porte da Empresa:	**Demais**		

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência:	**Nada Consta**
Impedimento de Licitar:	**Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Juridica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN	Validade:	**11/04/2023**
FGTS	Validade:	**23/11/2022**
Trabalhista **(http://www.tst.jus.br/certidao)**	Validade:	**26/04/2023**

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital	Validade:	**22/12/2022**
Receita Municipal	Validade:	**22/11/2022**

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: **31/05/2023**

Esta declaração é uma simples consulta e não tem efeito legal

CPF: 160.380.709-82 Nome: GERALDO JASINSKI

Ass: _____

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: NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA
CNPJ: 82.277.955/0001-55

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 07:18:35 do dia 30/08/2022 <hora e data de Brasília>.
Válida até 26/02/2023.
Código de controle da certidão: **DC70.DA22.5E70.6183**
Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

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

Certidão Negativa

de Débitos Tributários e de Dívida Ativa Estadual
Nº 027620419-29

Certidão fornecida para o CNPJ/MF: **82.277.955/0007-40**
Nome: **NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA**

Ressalvado o direito da Fazenda Pública Estadual inscrever e cobrar débitos ainda não registrados ou que venham a ser apurados, certificamos que, verificando os registros da Secretaria de Estado da Fazenda, constatamos não existir pendências em nome do contribuinte acima identificado, nesta data.

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

Válida até 22/12/2022 - Fornecimento Gratuito

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

Emitido via Internet Pública (24/08/2022 09:04:13)

*** CERTIDÃO NEGATIVA DE DEBITO ***

CERTIDÃO N°: 34486/2022

IMPORTANTE: 1.RESERVA - SE O DIREITO DE A FAZENDA MUNICIPAL COBRAR DÍVIDAS POSTERIORMENTE CONSTATADAS, MESMO REFERENTES A PERIODOS NESTA CERTIDÃO COMPREENDIDOS.

2.A PRESENTE CERTIDÃO TEM VALIDADE DE 60 DIAS, A CONTAR DA DATA DA EMISSÃO, CONFORME DECRETO 4.751 DE 18/04/2022.

"CERTIFICO QUE ATÉ A PRESENTE DATA, NÃO CONSTA DÉBITO TRIBUTÁRIO RELATIVO AO CONTRIBUINTE COM LOCALIZAÇÃO DESCRITA ABAIXO "

Finalidade: DIVERSOS / LICITAÇÃO / LICITAÇÃO MOBILIÁRIO / LICITAÇÃO IMOBILIÁRIO
Contribuinte: NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA
CNPJ/CPF: 82.277.955/0007-40 **Insc. Municipal:** 77502
Bairro: ROSEIRA DE SÃO SEBASTIÃO
Endereço: RUA FRANCISCO MUNÕZ MADRID, 625
Complemento: ARMZ 105 E 106; **Bloco:** **Apto:**
Cidade: SÃO JOSÉ DOS PINHAIS
Situação: ATIVA

São José dos Pinhais, 9 de Novembro de 2022.

CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO: ff083ea230255e75aac5f64bef3ac0a2

ESTÁ CERTIDÃO PODERÁ SER VALIDADA NO SITE: https://financas.sjp.pr.gov.br

Prefeitura Municipal de São José dos Pinhais
Secretaria Municipal de Finanças
Departamento de Licenciamento

Inscrição Municipal

Identificação

Inscrição Municipal	**77502**
Nome/Razão Social	**NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA**
CPF/CNPJ:	**82.277.955/0007-40**
Data de Abertura:	**12/03/2019**
Situação:	**Ativa**
Natureza Juridica:	**SOCIEDADE EMPRESÁRIA LIMITADA**

Localização

Logradouro:	**Rua Francisco Munõz Madrid, Nº 625 Complemento: ARMZ 105 E 106;**
Bairro:	**Roseira de São Sebastião**
CEP:	**83070152**

Lista de Atividades - CNAE/CBO

4645-1/01 - COMÉRCIO ATACADISTA DE INSTRUMENTOS E MATERIAIS PARA USO MÉDICO, CIRÚRGICO, HOSPITALAR E
4644-3/01 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO

Para consultar a autenticidade deste documento acesse o link: http://alvara.sjp.pr.gov.br

21 de Novembro de 2022

Voltar Imprimir

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

Inscrição: 82.277.955/0007-40

Razão Social: NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

Endereço: R FRANCISCO MUNOZ MADRID ARMZ 105 E 106 N 625 / ROSEIRA DE SAO SEBA / SAO JOSE DOS PINHAIS / PR / 83070-152

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 Servico - 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:02/12/2022 a 31/12/2022

Certificação Número: 2022120200392826605113

Informação obtida em 05/12/2022 08:44:27

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	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
82.277.955/0007-40 **FILIAL**		**11/03/2019**

NOME EMPRESARIAL
NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA)	PORTE
********	**DEMAIS**

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL
46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
R FRANCISCO MUNOZ MADRID	**625**	**ARMZ 105 E 106**

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
83.070-152	**ROSEIRA DE SAO SEBASTIAO**	**SAO JOSE DOS PINHAIS**	**PR**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
RECEBIMENTO@NOVONORDISK.COM	**(11) 3868-9137/ (11) 3868-9247**

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**11/03/2019**

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 **05/12/2022** às **16:45:27** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
82.277.955/0007-40 **FILIAL**		**11/03/2019**

NOME EMPRESARIAL
NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA)	PORTE
********	**DEMAIS**

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL
46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS
46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
R FRANCISCO MUNOZ MADRID	**625**	**ARMZ 105 E 106**

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
83.070-152	**ROSEIRA DE SAO SEBASTIAO**	**SAO JOSE DOS PINHAIS**	**PR**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
RECEBIMENTO@NOVONORDISK.COM	**(11) 3868-9137/ (11) 3868-9247**

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**11/03/2019**

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 **05/12/2022** às **16:45:27** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA (MATRIZ E FILIAIS)
CNPJ: 82.277.955/0007-40
Certidão nº: 30976960/2022
Expedição: 19/09/2022, às 13:17:28
Validade: 18/03/2023 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **82.277.955/0007-40, NÃO CONSTA** como inadimplente no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.
Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.º 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022.
Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.
No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.
A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (http://www.tst.jus.br).
Certidão emitida gratuitamente.

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

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DO PARANÁ
COMARCA DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA
FORO REGIONAL DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

OFICIO DISTRIBUIDOR
Rua Joao Angelo Cordeiro - Edificio do Forum - Centro
SAO JOSE DOS PINHAIS/PR - 83005-570

T I T U L A R
SIMONE PEREIRA LAGE (DESIGNADA)

Certidão Negativa

Certifico, a pedido de parte interessada, que revendo os livros e arquivos de distribuição CÍVEL (Cível, Executivo Fiscal (Federal, Estadual e Municipal),- Juizado Especial, Pequenas Causas, Fazenda Pública, Competencia Delegada, Juizado Especial da Fazenda Pública e Precatórias), FAMÍLIA (Família, Registros Públicos e Precatórias) sob minha guarda neste cartório, verifiquei NÃO CONSTAR nenhum registro em andamento contra:

NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

CNPJ 82.277.955/0007-40, no período compreendido entre a presente data e os últimos 20 anos que a antecedem.

Certificação

SAO JOSE DOS PINHAIS/PR, 30 de Novembro de 2022

SIMONE PEREIRA LAGE (DESIGNADA)

Assinado de forma digital por SIMONE PEREIRA LAGE:73794015991
Dados: 2022.12.01 15:01:03 -03'00'

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DO PARANÁ
COMARCA DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA
FORO REGIONAL DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

OFICIO DISTRIBUIDOR
Rua Joao Angelo Cordeiro - Edificio do Forum - Centro
SAO JOSE DOS PINHAIS/PR - 83005-570

T I T U L A R
SIMONE PEREIRA LAGE (DESIGNADA)

Certidão Negativa

FALÊNCIA E CONCORDATA

Certifico, a pedido de parte interessada, que revendo os livros e arquivos de distribuição de Pedidos de FALÊNCIA, CONCORDATAS, RECUPERAÇÃO JUDICIAL E EXTRAJUDICIAL (somente nos casos em que a homologação tenha sido trazida à juízo), nos termos da Lei 11.101/2005 sob minha guarda neste cartório, verifiquei NÃO CONSTAR nenhum registro em andamento, tendo como parte:

NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

CNPJ 82.277.955/0007-40, no período compreendido entre a presente data e os últimos 20 anos que a antecedem.

Certificação

SAO JOSE DOS PINHAIS/PR, 30 de Novembro de 2022

SIMONE PEREIRA LAGE (DESIGNADA)



Assinado de forma digital por SIMONE PEREIRA LAGE:73794015991
Dados: 2022.12.01 15:03:05 -03'00'

Resolução 213 de 26/11/18 a competência para processar e julgar passa a ser do Foro Central de Curitiba/Pr

PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PROMOÇÃO E VIGILÂNCIA / VIGILÂNCIA SANITÁRIA

De acordo com a Lei 35 de 09 de julho de 1991 e Decreto 20 de 05 de fevereiro de 1992, Concede a Presente

LICENÇA SANITARIA Nº. 3296/2022

RAZÃO SOCIAL NOVO NORDISK FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

CNPJ 82.277.955/0007-40 BAIRRO: Roseira de São Sebastião ÁREA: 3734.66 I.M.: 77502

ENDEREÇO Rua Francisco Munõz Madrid, Nº 625 Complemento: ARMZ 105 E 106;

RAMO DE ATIVIDADE Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano,Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios

DATA DA EMISSÃO 07/12/2022 DATA DE VENCIMENTO 07/12/2023

O estabelecimento está ciente que durante o exercício de suas atividades deverá funcionar totalmente de acordo com as Legislações Sanitárias vigentes (sites: www.anvisa.gov.br e/ou www.saude.pr.gov.br).
Diretora Técnica: Amanda Mendes, CRF/PR 21.225
AFE: 1.24595-5 Autorização para Armazenar, Distribuir, Expedir, Exportar, Importar e Transportar Medicamentos Especiais;
AFE: 8.21130-6 Autorização para Armazenar, Distribuir, Expedir, Exportar, Importar e Transportar Correlatos;

LICENCIADO POR: MARCOS COTA DA ROCHA

ENQUANTO SATISFAZER AS EXIGÊNCIAS DA LEGISLAÇÃO EM VIGOR
ESTE DOCUMENTO DEVE SER AFIXADO EM LOCAL VISÍVEL AO PÚBLICO(CÓDIGO SANITÁRIO MUNICIPAL)
RUA: JOAQUIM NABUCO, 1325 - BAIRRO: SÃO CRISTÓVÃO - SÃO JOSÉ DOS PINHAIS - CEP: 83040-210 - TELEFONE (41) 3587-6450

Para consultar a autenticidade deste documento acesse o link: http://alvara.sjp.pr.gov.br

07 de Dezembro de 2022

PROCESSO: 25014.002334/2002-60
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: CRISTIANE DE CARVALHO PORTUGAL LTDA - ME
ENDEREÇO: RUA DOS FICUS, Nº 84, QUADRA 87-A
BAIRRO: PRIMAVERA CEP: 19274000 - ROSANA/SP
CNPJ: 06.745.593/0001-00
PROCESSO: 25351.252274/2004-65
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 412637/13, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005.
EMPRESA: DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS BEVILAQUA LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA ARIOSTO DA RIVA Nº 2281
BAIRRO: SETOR E CEP: 78580000 - ALTA FLORESTA/MT
CNPJ: 06.894.854/0001-45
PROCESSO: 25351.143445/2008-90
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: RIO PRETO FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO LTDA
ENDEREÇO: RUA VOLUNTÁRIOS DE SÃO PAULO, Nº 3985
BAIRRO: REDENTORA CEP: 15015200 - SÃO JOSÉ DO RIO PRETO/SP
CNPJ: 67.929.430/0003-25
PROCESSO: 25351.484059/2006-93
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Petição indeferida com base nos artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. A empresa não cumpriu plenamente com a exigência formulada sob o número de notificação 393617/13. Não foi peticionado a ampliação de atividades assunto 7111.
EMPRESA: J.M. SANCHES & CIA LTDA - ME
ENDEREÇO: RUA PAPA JOÃO XXIII, 84
BAIRRO: CENTRO CEP: 86990000 - MARIALVA/PR
CNPJ: 05.363.624/0001-97
PROCESSO: 25023.150007/2003-95
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 412141/13, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005.
EMPRESA: G.R. FARMACIA DE MANIPULAÇÃO LTDA ME
ENDEREÇO: RUA TIETE 544-A
BAIRRO: CENTRO CEP: 75600000 - GOIATUBA/GO
CNPJ: 25.117.128/0001-60
PROCESSO: 25000.027567/99-68
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 401707/13, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005.
EMPRESA: DIMACI PR MATERIAL CIRURGICO LTDA
ENDEREÇO: R ANITA RIBAS, 410
BAIRRO: Bacacheri CEP: 82520610 - CURITIBA/PR
CNPJ: 00.656.468/0001-39
PROCESSO: 25351.001253/01-14
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.

RESOLUÇÃO - RE Nº 797, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2014

A Gerente-Geral Substituta de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de suas atribuições legais conferidas pela Portaria nº 340, de 5 de março de 2012, tendo em vista o disposto nos incisos I, II, IV e V do art. 41 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,

considerando o disposto no inciso I do art. 41, da Portaria n.º 354, de 2006, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização de Funcionamento para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes do anexo desta Resolução.

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

FLAVIA NEVES ROCHA ALVES

ANEXO

EMPRESA: PATRICIA CAMARIN ME
ENDEREÇO: AVENIDA CARLOS GOMES Nº 114
BAIRRO: CENTRO CEP: 15895000 - CEDRAL/SP
CNPJ: 06.282.624/0001-25
PROCESSO: 25351.621355/2013-28 AUTORIZ/MS: 1.09976.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: NELFARMA COMÉRCIO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA MARQUES DO HERVAL 36
BAIRRO: CENTRO CEP: 58400087 - CAMPINA GRANDE/PB
CNPJ: 70.097.530/0001-85
PROCESSO: 25351.354073/2012-45 AUTORIZ/MS: 1.01211.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: AB BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE ALIMENTOS LTDA.
ENDEREÇO: aVENIDA tIETÊ, L-233
BAIRRO: CENTRO CEP: 17280000 - PEDERNEIRAS/SP
CNPJ: 60.934.551/0004-05
PROCESSO: 25351.721880/2013-73 AUTORIZ/MS: 1.09977.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

RESOLUÇÃO - RE Nº 798, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2014

A Gerente-Geral Substituta de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de suas atribuições legais conferidas pela Portaria nº 340, de 5 de março de 2012, tendo em vista o disposto nos incisos I, II, IV e V do art. 41 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,

considerando o disposto no inciso I do art. 41, da Portaria n.º 354, de 2006, resolve:

Art. 1º. Alterar Autorização de Funcionamento para Empresas de Medicamentos, constantes do anexo desta Resolução.

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

FLAVIA NEVES ROCHA ALVES

ANEXO

EMPRESA: TRES LEOES MATERIAL HOSPITALAR LTDA
ENDEREÇO: RUA BOM JESUS DOS NAVEGANTES 234
BAIRRO: PONTO NOVO CEP: 49047060 - ARACAJU/SE
CNPJ: 00.175.233/0001-25
PROCESSO: 25351.479931/2011-08 AUTORIZ/MS: 1.08955.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: TRANSLOCAVE LTDA
ENDEREÇO: R BARAO DO RIO BRANCO, 431
BAIRRO: JARDIM BELA VISTA CEP: 13276250 - VALINHOS/SP
CNPJ: 01.255.050/0001-82
PROCESSO: 25351.605783/2008-29 AUTORIZ/MS: 1.07602.3
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: ESPECIALISTA - PRODUTOS PARA LABORATÓRIO LTDA
ENDEREÇO: AV. MARGINAL S/N QUADRA 46 LOTE 03 LOTEAMENTO PACAEMBU
BAIRRO: JARDIM IPANEMA CEP: 72872003 - VALPARAÍSO DE GOIÁS/GO
CNPJ: 04.619.893/0001-09
PROCESSO: 25024.000121/2004-46 AUTORIZ/MS: 1.05916.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: FRUTIFLORA COMÉRCIO E INDUSTRIA DE AROMAS LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA BOSQUE DA SAÚDE, N°530
BAIRRO: SAÚDE CEP: 04142081 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 60.875.937/0001-32
PROCESSO: 25351.642273/2007-51 AUTORIZ/MS: 1.07569.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EMPRESA: OREGON FARMACÊUTICA LTDA. EPP
ENDEREÇO: RUA NILO VIEIRA N° 65 LOJA E - GALPÃO
BAIRRO: CENTRO CEP: 25020270 - DUQUE DE CAXIAS/RJ
CNPJ: 06.027.816/0001-95
PROCESSO: 25351.164438/2006-60 AUTORIZ/MS: 1.06601.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: GOIAS LOGISTICA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: RUA 13 SN QD 1 LT 49E
BAIRRO: POLO EMPRESARIAL GOIÁS CEP: 74985225 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 10.866.276/0001-00
PROCESSO: 25351.468807/2009-63 AUTORIZ/MS: 1.07984.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: MUNDIPHARMA BRASIL PRODUTOS MÉDICOS E FARMACÊUTICOS LTDA.
ENDEREÇO: RUA ONIX, Nº 98
BAIRRO: VILA PIRES CEP: 0673000 - VARGEM GRANDE PAULISTA/SP
CNPJ: 15.127.898/0001-30
PROCESSO: 25351.189376/2012-67 AUTORIZ/MS: 1.09198.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMO/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: INSUMO/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMO/MEDICAMENTO
IMPORTAR: INSUMO/MEDICAMENTO
EMPRESA: PHARMAMED COMERCIO DE PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: RUA CORONEL MIZAEL DE MENDONÇA, Nº 33
BAIRRO: CURADO CEP: 50761190 - RECIFE/PE
CNPJ: 12.271.596/0001-43
PROCESSO: 25351.430093/2012-82 AUTORIZ/MS: 1.09291.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: FIORDE TRANSPORTES E ARMAZENS GERAIS LTDA
ENDEREÇO: RUA TOUFIC EL KHOURI SAAD, 247
BAIRRO: AGUA CHATA, 247 CEP: 07251400 - GUARULHOS/SP
CNPJ: 61.102.778/0001-04
PROCESSO: 25351.191138/2004-91 AUTORIZ/MS: 1.05978.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: SINAFAR-SISTEMA NACIONAL FARMACÊUTICO EIRELI
ENDEREÇO: RUA BALDOMERO CORTADA DE ALMEIDA, 40
BAIRRO: CHACARA JAPONESA CEP: 04728150 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 62.916.416/0001-01
PROCESSO: 25000.025425/99-01 AUTORIZ/MS: 1.04408.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

RESOLUÇÃO - RE Nº 799, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2014

A Gerente-Geral Substituta de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de suas atribuições legais conferidas pela Portaria nº 340, de 5 de março de 2012, tendo em vista o disposto nos incisos I, II, IV e V do art. 41 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,

considerando o disposto no inciso I do art. 41, da Portaria n.º 354, de 2006, resolve:

Art. 1º. Conceder Renovação de Autorização de Funcionamento para Empresas de Medicamentos, constantes do anexo desta Resolução.

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

FLAVIA NEVES ROCHA ALVES

ANEXO

EMPRESA: HAIDAR TRANSPORTES E LOGÍSTICA LTDA
ENDEREÇO: ESTRADA VELHA GUARULHOS-SÃO MIGUEL , 316
BAIRRO: VILA NOVA CUMBICA CEP: 07230000 - GUARULHOS/SP
CNPJ: 08.455.211/0001-20
PROCESSO: 25351.309748/2007-09 AUTORIZ/MS: 1.07182.2
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: BIOMEGA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
ENDEREÇO: RUA XV DE NOVEMBRO, 759 - 4° ANDAR - SALA 401
BAIRRO: CENTRO CEP: 89010902 - BLUMENAU/SC
CNPJ: 05.591.246/0001-07
PROCESSO: 25024.000380/2008-09 AUTORIZ/MS: 1.07498.5

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/autenticidade.html, pelo código 10102014030500144

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 2001 e 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: CERVOSUL DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: AV INDUSTRIAL BELGRAF, N° 250
BAIRRO: CENTRO CEP: 92990000 - ELDORADO DO SUL/RS
CNPJ: 89.543.078/0001-66
PROCESSO: 25025.011134/99-21 AUTORIZ/MS: 1.04244.8
PERÍODO: 12/07/12 A 12/07/13
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EXPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
ENDEREÇO: RUA PROFESSOR FRANCISCO RIBEIRO, N° 683
BAIRRO: BARIGUI CEP: 83707660 - ARAUCÁRIA/PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55
PROCESSO: 25000.000751/91-59 AUTORIZ/MS: 1.01766.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPORTAR: MEDICAMENTO
IMPORTAR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: MADER - COMERCIAL E IMPORTADORA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA
ENDEREÇO: RUA URUGUAI 85
BAIRRO: JD. SANTO ANTONIO CEP: 13360000 - CAPIVARI/SP
CNPJ: 00.020.788/0001-06
PROCESSO: 25351.022984/00-77 AUTORIZ/MS: 1.04954.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EMBALAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
FRACIONAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
REEMBALAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

RESOLUÇÃO - RE Nº 800, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2014

A Gerente-Geral Substituta de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de suas atribuições legais conferidas pela Portaria nº 340, de 5 de março de 2012, tendo em vista o disposto nos incisos I, II, IV e V do art. 41 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,

considerando o disposto no inciso I do art. 41, da Portaria n.º 354, de 2006, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Concessão de Autorização de Funcionamento para Empresas de Medicamentos, constantes no anexo desta Resolução.

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

FLAVIA NEVES ROCHA ALVES

ANEXO

EMPRESA: JARFRY TRANSPORTES E SERVIÇOS LTDA
ENDEREÇO: RUA JOSE DA SILVA LUCENA, N°115
BAIRRO: IMBIRIBEIRA CEP: 51150430 - RECIFE/PE
CNPJ: 05.901.625/0001-48
PROCESSO: 25351.687026/2013-08
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: A empresa deu entrada na concessão da Autorização de Funcionamento - AFE e na renovação da AFE existente. A renovação foi peticionada em tempo hábil, razão pela qual a mesma será deferida e a petição de concessão da nova AFE será indeferida.
EMPRESA: GEOGRAPHICA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS E COSMETICOS LTDA ME
ENDEREÇO: RUA DONA ETELVINA BATISTA, Nº 110
BAIRRO: JARDIM SAO PAULO CEP: 50910490 - RECIFE/PE
CNPJ: 06.341.330/0001-27
PROCESSO: 25351.132387/2013-15
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 382282/13, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005.
EMPRESA: TRANSRENATA TRANSPORTADORA DE CARGAS LTDA
ENDEREÇO: RODOVIA HELIO SMIDT S/N PREDIO TECA 3° ANDAR SALA 16
BAIRRO: AEROPORTO CEP: 07190100 - GUARULHOS/SP
CNPJ: 57.224.362/0001-83
PROCESSO: 25351.751272/2013-22
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: A empresa já possui Autorização de Funcionamento - AFE vigente (AFE nº 1078561 - Medicamentos, Processo nº 25351.350409/2009-19), contrariando o disposto na RDC nº 222/2006 e Resolução RDC nº 76/2008. A AFE foi concedida em 3/8/2009 e a sua renovação está atualizada.
EMPRESA: DENTAL ABS MATERIAIS ODONTOLÓGICOS LTDA - EPP
ENDEREÇO: RUA IBIRAJÁ, 141
BAIRRO: VILA GUARANI CEP: 04310020 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 04.262.072/0001-68
PROCESSO: 25351.716648/2012-48
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Indeferido com base nos artigos 6º e 11º da RDC nº 204/2005. Não apresentação de Cumprimento da Exigência relativa à exigência formulada sob Notificação de Exigência nº 360839/13.

RESOLUÇÃO - RE N° 801, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2014

A Gerente-Geral Substituta de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de suas atribuições legais conferidas pela Portaria nº 340, de 5 de março de 2012, tendo em vista o disposto nos incisos I, II, IV e V do art. 41 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,

considerando o disposto no inciso I do art. 41, da Portaria n.º 354, de 2006, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Alteração de Autorização de Funcionamento para Empresas de Medicamentos, constantes do anexo desta Resolução.

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

FLAVIA NEVES ROCHA ALVES

ANEXO

EMPRESA: COUTRANS TRANSPORTES E SERVIÇOS LTDA
ENDEREÇO: RUA PIRACICABA, Nº 283
BAIRRO: JARDIM GRAMACHO CEP: 25051310 - DUQUE DE CAXIAS/RJ
CNPJ: 01.682.917/0001-86
PROCESSO: 25351.056557/2003-05
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 433035/13, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005.
EMPRESA: GIRO CERTO ENCOMENDAS LTDA - EPP
ENDEREÇO: AV SEVERINO BALLESTEROS RODRIGUES, N° 1805, GALPÃO: 04 E 05
BAIRRO: RESSACA CEP: 32110005 - CONTAGEM/MG
CNPJ: 03.083.948/0001-46
PROCESSO: 25351.069367/2004-21
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não apresentação de documentação necessária: Relatório de Inspeção com parecer conclusivo e favorável ao exercício da atividade pleiteada, contrariando o artigo 2º, parágrafo 2º, Item II, parágrafo único, da Resolução RDC nº 204/2005.
EMPRESA: BALSAMO DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA GENERAL OSÓRIO, Nº. 136-B
BAIRRO: CENTRO CEP: 58010780 - JOÃO PESSOA/PB
CNPJ: 10.557.901/0001-32
PROCESSO: 25351.685575/2009-58
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 39087013 contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação quanto da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005.

RESOLUÇÃO - RE N° 802, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2014

A Gerente-Geral Substituta de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de suas atribuições legais conferidas pela Portaria nº 340, de 5 de março de 2012, tendo em vista o disposto nos incisos I, II, IV e V do art. 41 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006,

considerando o disposto no inciso I do art. 41, da Portaria n.º 354, de 2006, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Renovação de Autorização de Funcionamento para Empresas de Medicamentos, constantes do anexo desta Resolução.

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

FLAVIA NEVES ROCHA ALVES

ANEXO

EMPRESA: COMERCIAL DENTARIA HOSPITALAR FONTANNA LTDA ME
ENDEREÇO: RUA SANTA CATARINA 769, SALA 01
BAIRRO: CENTRO CEP: 85801040 - CASCAVEL/PR
CNPJ: 78.688.660/0001-02
PROCESSO: 25023.107244/2009-01
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 386294/13, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005. Adicionalmente, a Autorização de Funcionamento - AFE está caduca, tendo em vista que a empresa solicitou a renovação (relativa ao período de 2013/2014) após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: VIVA PRODUTOS HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: AV B S/N QD 26 LT 12
BAIRRO: JARDIM SANTO ANTONIO CEP: 74280160 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 07.173.013/0001-01
PROCESSO: 25351.119507/2005-08
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: MAXIMA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA ME
ENDEREÇO: R GENTIL DALLA VECHIA nº 202
BAIRRO: RESIDENCIAL SAO JOSE CEP: 78730780 - RONDONÓPOLIS/MT
CNPJ: 11.931.502/0001-52
PROCESSO: 25351.510823/2010-09
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: VM BARROS COMÉRCIO REPRESENTAÇÃO
ENDEREÇO: RUA AFONSO PENA, 91, SALA 1 PV
BAIRRO: CENTRO CEP: 65010030 - SÃO LUÍS/MA
CNPJ: 41.623.893/0001-09
PROCESSO: 25351.822389/2008-12
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: CISNE COMÉRCIO DE ARTIGOS MEDICO HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: RUA PIUNA, Nº 4196
BAIRRO: CENTRO CEP: 87501050 - UMUARAMA/PR
CNPJ: 78.551.124/0001-52
PROCESSO: 25351.110528/2012-16
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: JP PHARMA IMPORTACAO E DISTRIBUICAO LTDA
ENDEREÇO: AV DAS AMERICAS 3500 BLOCO 06 SALA 708
BAIRRO: BARRA DA TIJUCA CEP: 22640102 - RIO DE JANEIRO/RJ
CNPJ: 10.512.195/0001-02
PROCESSO: 25351.755252/2009-16
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 0290767/13-4, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005. Adicionalmente, a Autorização de Funcionamento - AFE está caduca, tendo em vista que a empresa não solicitou a renovação (relativa ao período de 2013/2014). Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: EVOLABIS PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA URUSSUÍ, N° 92, 10° ANDAR, CONJUNTO 101-104
BAIRRO: ITAIM BIBI CEP: 04542050 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 05.042.410/0001-19
PROCESSO: 25351.041045/2004-17
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: ULTRAFARMA COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LIMITADA
ENDEREÇO: AV. RODRIGO OTAVIO Nº 61
BAIRRO: JAPIIM CEP: 69077000 - MANAUS/AM
CNPJ: 07.555.491/0001-86
PROCESSO: 25351.075225/2008-26
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Solicitação de Renovação peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: MEDICALCENTER DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA ME
ENDEREÇO: AVENIDA SÃO PAULO Nº 2142
BAIRRO: CENTRO CEP: 76963762 - CACOAL/RO
CNPJ: 06.233.460/0001-46
PROCESSO: 25351.177239/2005-31
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Petição indeferida em razão da solicitação de alteração ter sido peticionada após vencimento da autorização, contrariando a Lei 9.782/99. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.
EMPRESA: FRUTIFLORA COMÉRCIO E INDUSTRIA DE AROMAS LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA BOSQUE DA SAÚDE, N°530
BAIRRO: SAÚDE CEP: 04142081 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 60.875.937/0001-32
PROCESSO: 25351.642273/2007-51
MOTIVO DO INDEFERIMENTO: Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 0723246/12-2, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação da existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º, da RDC nº 204/2005. Adicionalmente, a autorização foi caducada, tendo em vista que a empresa não peticionou a renovação relativa ao período de 13/10/2013 a 13/10/2014. Deverá ser realizado novo pedido de concessão.

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/autenticidade.html, pelo código 10102014030500144

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 2001 e 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

88.212.113/1087-25 25351.514316/2021-68 / 7852989 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4039112214 ---------- DROGARIA CIBIEN SANTO ANTÔNIO LTDA / 43.372.060/0001-48 25351.568912/2021-68 / 7854379 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141795210 ---------- J R BASTOS / 13.244.549/0001-73 25351.613513/2021-69 / 8236294 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4229147210 ---------- BANSI DROGARIA EIRELI / 62.895.974/0004-80 25351.568895/2021-69 / 7854487 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141748218 ---------- VARELA DA ROSA &RODRIGUES COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 30.598.529/0019-49 25351.511273/2021-69 / 7853308 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4028438217 ---------- GALLI E LIOTTO COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 42.092.374/0001-24 25351.634276/2021-70 / 8236081 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4264897211 ---------- DIMED S/A DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS / 92.665.611/0578-70 25351.568893/2021-70 / 7854502 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141742219 ---------- DENTAL IMPERADOR EIRELI / 01.587.257/0001-54 25351.550927/2021-70 / 4039492 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4112802218 ---------- SEFARMA LTDA / 43.443.095/0001-20 25351.459768/2021-70 / 7854197 70152 - AFE/AE - RECURSO ADMINISTRATIVO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4367482218 ---------- ZWINA IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE PRODUTOS DE BELEZA NATURAIS LTDA / 34.959.698/0001-99 25351.677595/2021-70 / 4039717 722 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - IMPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4355814211 ---------- Rio's Transportes LTDA / 12.972.408/0001-04 25351.677179/2021-71 / 3108864 737 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4355382214 ---------- DROGARIA FARMED LTDA-ME / 42.508.658/0001-59 25351.516329/2021-71 / 7853828 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4043101211 ---------- M S DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 42.287.429/0001-51 25351.642672/2021-71 / 4039552 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4282342218 ---------- JOSE A GOMES EIRELI / 26.114.248/0001-77 25351.568928/2021-71 / 7854013 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141843213 ---------- W C VIEIRA DA COSTA FARMACIA / 33.991.189/0002-61 25351.553156/2021-72 / 7853984 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114060215 ---------- M.A DE FREITAS LEITE DROGARIA / 13.695.277/0001-28 25351.362725/2021-72 / 7854257 70152 - AFE/AE - RECURSO ADMINISTRATIVO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4271561210 ---------- FTPB QUATRO BOCAS III COMERCIO FARMACEUTICO LTDA / 42.044.751/0001-50 25351.526779/2021-72 / 7853953 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4060972213 ---------- K &M MEDICAL COMERCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 40.892.801/0001-23 25351.550998/2021-72 / 8236155 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4112881215 ---------- Orlando Lanbenstein Comercio de Cosmeticos LTDA-ME / 09.446.532/0001-21 25351.613455/2021-73 / 4039626 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4229079214 ---------- IARA DE SOUSA AGUIAR / 41.487.008/0001-01 25351.516336/2021-73 / 7853880 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4043142218 ---------- J D M DE ARAUJO ALBUQUERQUE FARMACIA / 41.858.177/0001-00 25351.537848/2021-73 / 7853710 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4077542219 ---------- PHOENEX CARGO AGENCIAMENTO DE CARGA AEREA LTDA / 10.257.602/0001-82 25351.448233/2021-73 / 3108648 70382 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS -TRANSPORTADORA - INCORPORAÇÃO, CISÃO OU FUSÃO DE EMPRESAS (SOMENTE MATRIZ) / 3910749216 25351.448233/2021-73 / 3108648 70378 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - ARMAZENADORA - INCORPORAÇÃO, CISÃO OU FUSÃO DE EMPRESAS (SOMENTE MATRIZ) / 3910424210 ---------- FL MED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 42.537.261/0001-95 25351.482711/2021-74 / 4039259 723 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 3974129219 ---------- Itajuba Industria Quimica e comercio LTDA / 41.637.990/0001-50 25351.677725/2021-74 / 4039721 721 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS PARA HIGIENE - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4356357213 ---------- TMA - MEDICINA TACTICA LTDA / 34.860.017/0001-30 25351.654350/2021-74 / 8236232 859 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - IMPORTADORA / 4317532212 ---------- LUANA DE SOUZA MATOS LTDA / 42.964.152/0001-54 25351.537855/2021-75 / 7853650 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4077554212 ---------- STERILINE MEDICAL LTDA ME / 14.743.572/0001-75 25351.642866/2021-76 / 3108742 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4282553219 ---------- REGIS LINHARES FELIPE DOS SANTOS / 42.517.131/0001-90 25351.568903/2021-77 / 7854425 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141773219 ---------- 3R INDUSTRIA E COMERCIO EIRELI / 02.543.673/0002-02 25351.550966/2021-77 / 8236124 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4112842210 ---------- RESENDE E SILVA DROGARIA LTDA / 42.335.773/0001-79 25351.414272/2021-77 / 7854261 70152 - AFE/AE - RECURSO ADMINISTRATIVO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4281877210 ---------- PHOENEX CARGO AGENCIAMENTO DE CARGA AEREA LTDA / 10.257.602/0001-82 25351.448258/2021-77 / 4039032 70370 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - TRANSPORTADORA - INCORPORAÇÃO, CISÃO OU FUSÃO DE EMPRESAS (SOMENTE MATRIZ) / 3910727212 ---------- OX INDÚSTRIA DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA / 33.029.366/0001-42 25351.613342/2021-78 / 3108773 712 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4228958214 ---------- FCO COMÉRCIO FARMACÊUTICO LTDA / 42.589.764/0001-04 25351.516304/2021-78 / 7852975 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4043016212 ---------- FARMACIAS MEDEIROS LIMA SANTOS LTDA / 43.141.018/0001-16 25351.553131/2021-79 / 7853143 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114004214 ---------- HR FARMA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 42.202.305/0001-26 25351.634565/2021-79 / 1265026 702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4265031218 ---------- DROGARIA CARVALHO &LIMA LTDA. / 42.782.143/0001-42 25351.568910/2021-79 / 7854382 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141792215 ---------- MASTER FORMULA FARMACIA DE MANIPULACAO LTDA / 71.605.265/0158-60 25351.568919/2021-80 / 7854303 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141816216 ---------- carvalho &oliveira distribuidora ltda / 40.159.168/0001-69 25351.677113/2021-81 / 1265273 702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4355266214 ---------- CONTROLMED COMERCIAL LTDA / 40.188.348/0001-79 25351.655144/2021-81 / 8236371 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4317606216 ---------- DENTAL FAMILIA ODONTOLOGICA COMERCIO ATACADISTA LTDA / 35.043.548/0001-01 25351.551012/2021-81 / 8236169 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4112898215 ---------- ALEXSANDRO DE ALMEIDA SILVA FARMACIA POPULAR / 37.090.100/0001-66 25351.568891/2021-81 / 7854516 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141738211 ---------- Guedes e Paixão Ltda / 16.928.871/0056-83 25351.537839/2021-82 / 7853524 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4077513215 ---------- carvalho &oliveira distribuidora ltda / 40.159.168/0001-69 25351.677120/2021-83 / 3108907 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4355282210 ---------- DROGARIA ARAUJO S.A. / 17.256.512/0283-98 25351.614714/2021-83 / 7854092 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4233890215 ---------- MACEDO E SOUZA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 36.051.398/0004-85 25351.568933/2021-83 / 7854089 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141855217 ---------- SPINELLI CONCEIÇÃO FARMACIA LTDA / 32.246.818/0002-66 25351.553108/2021-84 / 7853049 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4113965218 ---------- NATURAL QUIMICA INDUSTRIA E COMERCIO-EPP / 02.883.275/0001-46 25351.634299/2021-84 / 3108682 712 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4264915210 ---------- EDUARDA FERREIRA LIMA - MEDICAMENTOS / 36.699.143/0001-80 25351.553161/2021-85 / 7854118 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114075213 ---------- ELCELAB PRODUTOS PARA LABORATORIOS EIRELI / 27.303.008/0001-83 25351.537204/2021-85 / 8236431 860 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - VAREJISTA / 4076402219 ---------- DROGARIA BIOFARMA 3 EM 1 LTDA / 42.407.686/0001-80 25351.511248/2021-85 / 7853464 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4028367214 ---------- NEW LIFE REPRESENTAÇÃO COMERCIAL DE PRODUTOS, EQUIPAMENTOS E MATERIAIS EIRELI / 37.255.562/0001-96 25351.670397/2021-85 / 8236368 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4343390217 ---------- D Ferreira / 42.652.558/0001-00 25351.558699/2021-86 / 7854166 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4124590213 ---------- CENTRAL POPULAR COMERCIAL DE MEDICAMENTOS / 25.021.596/0004-80 25351.483022/2021-87 / 7851800 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 3975041218 ---------- SAUDE POTIGUAR COMERCIO DE MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA / 42.877.232/0001-72 25351.655761/2021-87 / 1265151 702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4317689219 ---------- HIPER FARMA LTDA / 29.474.162/0042-11 25351.568901/2021-88 / 7854439 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141769211 ---------- DROGARIA CAMPO BELO DE MONTES CLAROS LTDA / 22.529.809/0001-48 25351.549443/2021-88 / 7853555 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4110701212 ---------- ELISABETH PERES DA SILVA FARMACIA / 43.068.928/0001-10 25351.516302/2021-89 / 7852944 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4043010213 ---------- Farmácia Bezerra Cabral e Assis / 42.447.700/0001-79 25351.613936/2021-89 / 7854170 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4230402214 ---------- BEMOL S/A / 04.565.289/0090-12 25351.511262/2021-89 / 7853433 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4028417214 ---------- Brasident Comercio de Artigos Odontológicos / 13.646.107/0001-53 25351.613500/2021-90 / 8236281 860 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - VAREJISTA / 4229132212 ---------- ADMILSON JOAQUIM DOS SANTOS JUNIOR / 42.743.647/0001-53 25351.516300/2021-90 / 7853021 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4043004219 ---------- SAUDE POTIGUAR COMERCIO DE MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA / 42.877.232/0001-72 25351.670317/2021-91 / 3108833 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4343279219 ---------- EXPRESSO ATUALLE TRANSPORTES EIRELI / 24.740.370/0001-23 25351.655488/2021-91 / 8236337 862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 4317632217 ---------- SENIR EMBALAGENS LTDA / 05.953.723/0001-29 25351.655801/2021-91 / 4039521 721 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS PARA HIGIENE - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4317715210 ---------- DROGAMINAS COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 43.688.446/0001-63 25351.568917/2021-91 / 7854321 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141810217 ---------- DROGARIA SAO PAULO S.A. / 61.412.110/1123-87 25351.568924/2021-92 / 7853922 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141831210 ---------- Ortools Equipamentos Medicos LTDA / 38.059.552/0001-48 25351.482595/2021-93 / 8235500 856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 3973993211 ---------- DROGARIA SAO PAULO S.A. / 61.412.110/1125-49 25351.568931/2021-94 / 7854061 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141852212 ---------- NATPEL INDUSTRIA COMERCIO E REPRESENTACOES EIRELI / 17.946.785/0001-92 25351.613317/2021-94 / 3108760 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4228929214 ---------- DROGARIA REDE MAIS VIDA LTDA / 31.315.216/0001-70 25351.516332/2021-95 / 7853859 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4043123211 ---------- NALVA DINA KIRSCH / 15.247.941/0001-00 25351.670684/2021-95 / 8236428 861 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTO PARA SAÚDE - FABRICANTE / 4343745210 ---------- DROGARIAS PACHECO S/A / 33.438.250/0628-63 25351.537844/2021-95 / 7853629 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4077528213 ---------- CONTROLMED COMERCIAL LTDA / 40.188.348/0001-79 25351.654519/2021-96 / 3108756 740 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 4317577216 ---------- RODONAVES TRANSPORTES MULTIMODAL LTDA / 35.912.495/0001-00 25351.642728/2021-97 / 3108739 737 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4282402211 ---------- FG COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI / 08.102.771/0001-00 25351.553177/2021-98 / 7854121 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4114078218 ---------- COOP - COOPERATIVA DE CONSUMO / 57.508.426/0103-00 25351.483020/2021-98 / 7851784 733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 3975035213

RESOLUÇÃO RE Nº 4.304, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, 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.

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

PLATAFORMA SAUDE HOSPITALAR LTDA / 08.955.137/0001-01
25351.732523/2021-01 / 1260259
7152 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4140539216

HAYA DO BRASIL IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA / 33.021.168/0001-32
25351.605564/2019-01 / 4015041
751 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - ENDEREÇO MATRIZ / 4125859213

FARMACIA FRANCO LTDA / 94.468.394/0001-50
25351.643770/2014-04 / 7317828
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4062804213

KARINA ELISABETH SOARES BARRETOS EIRELI / 04.236.578/0001-00
25351.529899/2009-04 / 3041470
732 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - RAZÃO SOCIAL / 4126307214

EMPREENDIMENTOS PAGUE MENOS S/A / 06.626.253/0615-33
25351.020823/2015-06 / 7358131
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173155217

GSA SURGICAL MATERIAIS MEDICOS LTDA / 24.913.962/0001-08
25351.538317/2016-07 / 8145054

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em quarta-feira, 24 de novembro de 2021 10:28:25 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001.
O presente documento digital pode ser convertido em papel por meio de autenticação no Tabelionato de Notas. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.
Sua autenticidade deverá ser confirmada no endereço eletrônico www.cenad.org.br/autenticidade. O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em quarta-feira, 24 de novembro de 2021 10:28:25 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001.
O presente documento digital pode ser convertido em papel por meio de autenticação no Tabelionato de Notas. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.
Sua autenticidade deverá ser confirmada no endereço eletrônico www.cenad.org.br/autenticidade. O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em quarta-feira, 24 de novembro de 2021 10:28:25 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001.
O presente documento digital pode ser convertido em papel por meio de autenticação no Tabelionato de Notas. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.
Sua autenticidade deverá ser confirmada no endereço eletrônico www.cenad.org.br/autenticidade.

867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4140623217
25351.538317/2016-07 / 8145054
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4140666218

FRANCELIA MATIAS TAVARES CIA LTDA ME / 12.544.500/0001-73
25351.003317/2020-09 / 7700840
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4284016213
---
almeida importacao e comercio atacadista de produtos medicos e hospitalares ltda / 35.255.509/0001-60
25351.557925/2021-10 / 4034188
7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4140663219

E TORRES VIEIRA FARMACIA EIRELI / 41.159.252/0001-45
25351.425399/2013-10 / 0966697
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319962213

DROGARIA COQUEIRO LTDA / 01.388.634/0001-26
25351.033448/2003-10 / 0379452
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4231294219

NKN TRANSPORTES EIRELI - ME / 07.360.462/0001-69
25351.217612/2012-11 / 2063674
751 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - ENDEREÇO MATRIZ / 4156188213

COMERCIO DE MEDICAMENTOS BRAIR LTDA / 88.212.113/0759-67
25351.123072/2018-11 / 7573131
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4284018210

EMPREENDIMENTOS PAGUE MENOS S/A / 06.626.253/0240-93
25351.054469/2014-11 / 7122121
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4319987219

INOVELAB COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 15.729.838/0001-98
25351.411948/2015-11 / 2081659
724 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - RAZÃO SOCIAL / 4126318216

ZELLO BRASIL INDUSTRIA E COMERCIO LTDA / 12.371.939/0001-41
25351.368138/2012-13 / 3051783
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4171415217

RICARDO MACIEL DA SILVA - ME / 24.743.083/0001-77
25351.497658/2021-14 / 8223959
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 3857115211

DROGARIA GRANDE RIO DA TAQUARA LTDA / 27.650.183/0001-47
25351.610668/2014-14 / 7307821
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173147216

MARILIA MARIANO DA SILVA LTDA / 13.220.830/0001-76
25351.649925/2014-16 / 7319954
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319964210

EMPREENDIMENTOS PAGUE MENOS S/A / 06.626.253/0150-00
25351.258152/2016-16 / 7470612
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173151214

MARILIA FERREIRA PORTILHO LTDA / 18.906.026/0001-69
25351.225474/2014-17 / 7159588
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319971212

HCL EQUIPAMENTOS MÉDICOS LTDA - ME / 07.958.996/0001-91
25023.026248/2009-17 / 8058552
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 3746833213

PROFILE STORAGE ARMAZEM GERAL E DISTRIBUIÇÃO LTDA / 22.860.427/0001-00
25351.325701/2019-18 / 8183031
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4140583215

LIFE CARE - REPRESENTACAO DE PRODUTOS MEDICOS E HOSPITALARES LTDA / 24.268.706/0001-05
25351.524906/2020-18 / 8213450
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4126220216

Orion Produtos Medicos e Odontologicos Eireli - ME / 29.299.388/0001-55
25351.613375/2021-18 / 3108603
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4228860214

TRIUNFAL MARÍLIA COMERCIAL LTDA / 64.815.897/0001-94
25351.665230/2010-19 / 3045423
714 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - ENDEREÇO MATRIZ / 4059940216

EQUINOCIO HOSPITALAR LTDA / 07.329.169/0001-39
25013.041056/2005-19 / 1064057
7152 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4126009213

NKN TRANSPORTES EIRELI - ME / 07.360.462/0001-69
25351.125530/2014-21 / 1102666
7120 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA - ENDEREÇO MATRIZ / 4156253210

LESSA &SANTOS FARMACIA DO TRABALHADOR LTDA / 26.584.436/0001-69
25351.118872/2017-21 / 7505951
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319960217

S2 COMERCIO DE COSMETICOS LTDA / 29.333.228/0001-85
25351.332948/2020-24 / 4026577
7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4125793212

EMPREENDIMENTOS PAGUE MENOS S/A / 06.626.253/0422-37
25351.496743/2014-25 / 7271078
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173160213

Orion Produtos Medicos e Odontologicos Eireli - ME / 29.299.388/0001-55
25351.613373/2021-29 / 4039384
7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4228868215

MEDCOM MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA - ME / 14.565.701/0001-82
25351.539755/2014-30 / 8110547
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 4156372219

EDMILSON MANOEL DA SILVA / 11.364.968/0001-13
25351.786595/2014-31 / 7352169
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4319975215

TRIUNFAL MARÍLIA COMERCIAL LTDA / 64.815.897/0001-94
25351.665225/2010-32 / 8071760
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 4059943215

Genesys Comercio de Material Medico Hospitalar Ltda / 29.526.822/0001-92
25351.577176/2018-33 / 8170818
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 4140646217

EMPREENDIMENTOS PAGUE MENOS S.A. / 06.626.253/0005-85
25351.035067/2014-35 / 7132417
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173192211

JM GESTAO EM SAUDE EIRELI / 31.748.289/0001-55
25351.643532/2020-39 / 3099703
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4125822212

OLIVEIRA &VILELA LTDA - ME / 37.074.836/0001-40
25351.682781/2020-40 / 7737591
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4284013219

VLT Bazar LTDA / 15.336.689/0001-05
25351.633856/2021-40 / 3108651
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4264955211

IMIFARMA PRODUTOS FARMACEUTICOS E COSMETICOS S/A / 04.899.316/0408-45
25351.113972/2018-41 / 7571478
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4319977211

EMPREENDIMENTOS PAGUE MENOS S/A / 06.626.253/0161-55
25351.079840/2014-43 / 7125417
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173158211

FARMACIAS DROGAQUI EIRELI / 01.758.885/0001-55
25351.528730/2013-44 / 0472343
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319969211

MW FARMACIA DRUGSTORE LTDA / 05.781.044/0001-10
25351.264026/2005-48 / 0438934
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319973219

DROGARIA MOURA &FAGUNDES LTDA - ME / 02.534.343/0001-61
25351.206896/2002-50 / 0084645
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173139215

LIFEGAS LTDA / 42.741.735/0001-16
25351.613459/2021-51 / 8236250
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4282284218
---
c machado lima / 23.411.388/0002-08
25351.515386/2020-52 / 7768412
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4284009211

ANDRE ALVES DE LIMA DROGARIA EIRELI / 23.612.340/0001-79
25351.025536/2016-54 / 7452491
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4318319211

ITG GRUPO DE INOVACOES TECNOLOGICAS LTDA / 14.892.174/0001-10
25351.356785/2021-56 / 8233907
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4140507217

FRIGERIO E BOECHAT LTDA / 26.244.233/0001-23
25351.003418/2018-57 / 7568421
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319958215

Astera Comércio, Importação, Exportação e Representação LTDA / 38.116.102/0001-40
25351.421608/2021-58 / 1263943
7152 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 3857135212

INOVELAB COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 15.729.838/0001-98
25351.410534/2015-58 / 1142658
7158 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA - RAZÃO SOCIAL / 4126311211

KIANY DOS SANTOS &CIA LTDA / 02.716.440/0001-75
25351.187277/2002-59 / 0091554
70152 - AFE/AE - RECURSO ADMINISTRATIVO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4251471211

FARIAS &BARROS LTDA / 35.550.809/0001-71
25351.735052/2019-60 / 7699713
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4284011212

EDINEA T. DA ROSA GONCALVES / 01.219.417/0001-02
25351.470737/2013-60 / 0983463
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 4319966216

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em quarta-feira, 24 de novembro de 2021 10:28:25 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

J. J. R. VIANA / 41.480.591/0001-29
25351.201694/2011-62 / 8075073
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4247709216

DROGARIA FARMABRAZ LTDA / 35.097.154/0001-28
25351.717074/2021-62 / 7822089
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173143213
---
almeida importacao e comercio atacadista de produtos medicos e hospitalares ltda / 35.255.509/0001-60
25351.557875/2021-62 / 8224846
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4140581212

INOVELAB COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 15.729.838/0001-98
25351.411946/2015-63 / 8123631
829 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - RAZÃO SOCIAL / 4126319212

CARINA LAUXEN KOSSMANN / 09.447.856/0001-84
25351.651783/2013-68 / 7024613
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173145210

HITEC MEDICAL COMERCIO E ASSISTENCIA TECNICA DE EQUIPAMENTOS MEDICOS EIRELI / 32.243.752/0001-70
25351.823917/2021-69 / 8229263
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4126025219

ZWINA IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE PRODUTOS DE BELEZA NATURAIS LTDA / 34.959.698/0001-99
25351.677595/2021-70 / 4039717
7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4398585214
---
almeida importacao e comercio atacadista de produtos medicos e hospitalares ltda / 35.255.509/0001-60
25351.557859/2021-70 / 3104706
716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4140641215

WINNING TRADING S.A. / 13.352.623/0002-56
25351.472662/2020-81 / 8200872
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 4125980217

ROSSI PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 00.072.182/0001-06
25025.026046/2007-86 / 8041072
866 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - ENDEREÇO / 4125962219

FARMATTANA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS E COSMÉTICOS EIRELLI - EPP / 05.215.792/0035-84
25351.515101/2017-88 / 7543267
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4319984214

KALI DISTRIBUIDORA LTDA EPP / 15.262.813/0001-27
25351.234272/2018-90 / 2064939
751 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - ENDEREÇO MATRIZ / 4156224210

JM GESTAO EM SAUDE EIRELI / 31.748.289/0001-55
25351.643482/2020-90 / 8214103
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4125788219

TAMIRES BECK DUARTE / 36.517.672/0001-16
25351.708839/2020-92 / 7736213
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4319981210

FLORADERM FARMACIA DE MANIPULAÇÃO LTDA / 32.373.656/0001-46
25351.408676/2006-92 / 0479858
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 3814316210

JM GESTAO EM SAUDE EIRELI / 31.748.289/0001-55
25351.643531/2020-94 / 4028288
751 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - ENDEREÇO MATRIZ / 4140441216
25351.643531/2020-94 / 4028288
7170 - AFE - ALTERAÇÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4125821216

ANTONIO I P PORTELA / 16.965.489/0001-76
25351.505527/2019-95 / 7675767
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4318533219

EMPREENDIMENTOS PAGUE MENOS S/A / 06.626.253/0006-66
25351.574052/2013-96 / 7033970
7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 4173153211

CHEMICAL BRASILEIRA MODERNA LTDA / 01.026.917/0001-28
25351.157058/2005-98 / 3030723
714 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - ENDEREÇO MATRIZ / 4126309217

MEDCOM MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA - ME / 14.565.701/0001-82
25351.539757/2014-98 / 3060355
714 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - ENDEREÇO MATRIZ / 4156254216

SILIMED - INDÚSTRIA DE IMPLANTES LTDA / 29.503.802/0001-04
25001.001151/81 / 1010218
867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 4209870218

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA / 82.277.955/0001-55
25000.000751/91-59 / 1017662
7162 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA - ENDEREÇO MATRIZ / 4125977216

RESOLUÇÃO RE Nº 4.305, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, 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.

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

J.Z. CHAVES &CIA LTDA / 73.543.449/0001-70
25351.052751/2008-18 / 8042874
877 - AFE - CANCELAMENTO - PRODUTOS PARA SAÚDE / 4217007213

RESOLUÇÃO RE Nº 4.306, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2021

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 173-B, aliado ao art. 54, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

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

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

TREMED MATERIAIS E EQUIPAMENTOS HOSPITALARES EIRELI / 41.391.411/0001-32
25351.559307/2021-04 /
859 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - IMPORTADORA / 4125652210
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação do relatório de inspeção ou documento equivalente que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitidos pela autoridade sanitária local competente; conforme disposto no artigo 15º e artigo 18º da RDC nº 16/2014. Conforme o estabelecido pelo artigo 51 da Lei nº 6360/76 e pelo artigo terceiro do decreto nº 8.077/13, a autorização emitida pela Anvisa precede o licenciamento sanitário.

CONTINUA LOGISTICA E TRANSPORTES EIRELI / 10.460.803/0001-82
25351.550886/2021-11 /
746 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - ARMAZENADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4112758219
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
A empresa já possui AFE vigente para a classe de produtos solicitada, nº 2.06788-9, contrariando o disposto na RDC nº 222/2006 e Lei nº 9.782/1999.

FARMACIA DOS TRABALHADORES DE MG LTDA / 25.668.591/0002-81
25351.516297/2021-12 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4042995214
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

CONTINUA LOGISTICA E TRANSPORTES EIRELI / 10.460.803/0001-82
25351.551024/2021-14 /
7216 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - ARMAZENADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4112911211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
A empresa já possui AFE vigente para a classe de produtos solicitada, nº 1.12115-7, contrariando o disposto na RDC nº 222/2006 e Lei nº 9.782/1999.

BIAMEDIC REPRESENTACOES E COMERCIO HOSPITALAR EIRELI / 37.190.641/0001-66
25351.550888/2021-19 /
856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 4112760213
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação do relatório de inspeção ou documento equivalente que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitidos pela autoridade sanitária local competente; conforme disposto no artigo 15º e artigo 18º da RDC nº 16/2014. Conforme o estabelecido pelo artigo 51 da Lei nº 6360/76 e pelo artigo terceiro do decreto nº 8.077/13, a autorização emitida pela Anvisa precede o licenciamento sanitário.

FRANCISCA M S SOUSA / 43.478.970/0001-00
25351.568906/2021-19 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141783216
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC 275/2019, contrariando o Art. 11 da RDC nº 275/2019 e Art. 3º da RDC nº 25/2011.

SOKIMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA / 25.795.451/0001-93
25351.677497/2021-32 /
721 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS PARA HIGIENE - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 4355715213
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação de relatório de inspeção que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitido pela autoridade sanitária local competente. Conforme estabelecido pelo artigo 51 da Lei Nº 6.360/76 e pelo artigo 3º do Decreto Nº 8.077/13, a Autorização emitida pela Anvisa precede o licenciamento sanitário.

LGV FARMACIAS LTDA - NOVO HAMBURGO / 11.020.296/0005-52
25351.613935/2021-34 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4230399211
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

CONTINUA LOGISTICA E TRANSPORTES EIRELI / 10.460.803/0001-82
25351.550970/2021-35 /
734 - AFE - CONCESSÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - ARMAZENADORA (SOMENTE MATRIZ) / 4112846215
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
A empresa já possui AFE vigente para a classe de produtos solicitada, nº 3.05415-1, contrariando o disposto na RDC nº 222/2006 e Lei nº 9.782/1999.

DE FARIA E M MELLO LTDA / 31.861.438/0001-98
25351.568923/2021-48 /
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 4141828210
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em quarta-feira, 24 de novembro de 2021 10:28:25 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Dados da Empresa Nacional

Razão Social

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

CNPJ

82.277.955/0001-55

Endereço Completo

AV FRANCISCO MATARAZZO 1350 ANDAR 1 CONJ B101 - AGUA BRANCA CEP: 05.001-100 - SÃO PAULO/SP

Telefone

(41) 3868-9192

Responsável Técnico

LAURA FONSECA ORLANDO AZEVEDO

Responsável Legal

ALLAN FINKEL

Dados do Cadastro

Cadastro Nº

1.01.766-2

Data do Cadastro

14/03/1991

Situação

Ativa

Nº do Processo

25000.000751/9159

Cadastro

1 - Medicamento

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Exportar

- Medicamento

Importar

- Medicamento

Transportar

- Medicamento

Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF (Vigente)

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em quarta-feira, 24 de novembro de 2021 10:28:25 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
Nenhum registro encontrado			

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

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
Nenhum registro encontrado			

Voltar

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em quarta-feira, 24 de novembro de 2021 10:28:25 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TRESIBA

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	82.277.955/0001-55	**Autorização**	1.01.766-2
Processo	25351.136532/2012-41	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	17/02/2014
Nome Comercial	TRESIBA	**Registro**	117660029	**Vencimento do registro**	02/2029
Princípio Ativo	insulina degludeca			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			**ATC**	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290011	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
2	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290028	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
3	100 U/ML SOL INJ CT 10 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290036	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
4	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290044	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
5	100 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290052	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

6	100 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290060	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
7	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290079	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
8	200 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290087	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
9	200 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290095	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
10	200 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290109	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
11	200 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290117	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

RESOLUÇÃO - RE Nº 505, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2014

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de recondução de 11 de outubro de 2011, da Presidenta da República, publicado no DOU de 13 de outubro de 2011 e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria n.º 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;

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

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO - UF
PRINCIPIO ATIVO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO
MARCA OU REFERÊNCIA NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO
DESTINAÇÃO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
NOME COMERCIAL
ASSUNTO DESCRIÇÃO
ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. 1.00573-9
SULFATO DE GLICOSAMINA + SULFATO DE CONDROITINA
OUTROS PRODUTOS COM ACAO NO SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO
ARTROLIVE 25351.170176/2002-49 06/2018
COMERCIAL 1.0573.0286.012-5 24 Meses
500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 10
Não informado
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
PREGABALINA
ANTICONVULSIVANTES
DORENE TABS 25351.599464/2012-12 02/2019
COMERCIAL 1.0573.0464.001-7 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 7
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.002-5 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.003-3 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 14
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.004-1 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 15
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.005-1 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.006-8 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.007-6 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.008-4 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP)
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.009-2 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 7
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.010-6 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.011-4 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 14
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.012-2 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 15
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.013-0 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.014-9 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.015-7 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.016-5 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500(EMB HOSP)
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
ACTAVIS FARMACEUTICA LTDA. 1.00492-9
BROMAZEPAM
ANSIOLITICOS SIMPLES
Referência - LEXOTAN 25351.827769/2008-98 02/2019
COMERCIAL 1.0492.0205.001-5 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.002-3 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.003-1 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.004-1 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.005-8 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.006-6 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.007-4 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.008-2 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
AGILA ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS LTDA 1.08830-7
PIPERACILINA SÓDICA + TAZOBACTAM SÓDICO
PENICILINAS PENICILINASE-RESISTENTES
Referência - Tazocin 25351.329836/2011-90 05/2018
COMERCIAL 1.8830.0002.001-9 24 Meses
2 G + 250 MG PO P/ SOL INJ IV CT FA VD INC X 30 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0002.002-7 24 Meses
2 G + 250 MG PO P/ SOL INJ IV CT 10 FA VD INC X 30 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0002.003-5 24 Meses
4 G + 500 MG PO P/ SOL INJ IV CT FA VD INC X 50 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0002.004-3 24 Meses
4 G + 500 MG PO P/ SOL INJ IV CT 10 FA VD INC X 50 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
PIPERACILINA SÓDICA + TAZOBACTAM SÓDICO
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS
TAZPEN 25351.329925/2011-53 09/2017
COMERCIAL 1.8830.0007.001-6 24 Meses
2.000 MG + 250 MG PO INJ CT FA VD INC X 30 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.002-4 24 Meses
2.000 MG + 250 MG PO INJ CT 10 FA VD INC X 30 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.003-2 24 Meses
4.000 MG + 500 MG PO INJ CT FA VD INC X 50 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.004-0 24 Meses
4.000 MG + 500 MG PO INJ CT 10 FA VD INC X 50 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.005-9 24 Meses
2.000 MG + 250 MG PO INJ CT 50 FA VD TRANS X 30 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.006-7 24 Meses
4.000 MG + 500 MG PO INJ CT 50 FA VD TRANS X 50 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
BAYER S.A. 1.00429-2
CLOTRIMAZOL
ANTIMICOTICOS PARA USO TOPICO
Canesten 25992.003930/73 11/2013
COMERCIAL 1.0429.0042.003-1 36 Meses
10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35 G + 6 APLIC
GINO-CANESTEN
1314 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICO DO MEDICAMENTO
1473 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.0429.0042.006-6 36 Meses
20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC
GINO-CANESTEN
1314 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICO DO MEDICAMENTO
1473 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTE
BLAU FARMACÊUTICA S.A. 1.01637-7
CITRATO DE TAMOXIFENO
ANTINEOPLASICO
TAXOFEN 25000.001801/99-18 11/2014
COMERCIAL 1.1637.0027.008-6 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 250 (EMB HOSP)
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A 1.05584-9
VALERATO DE BETAMETASONA + SULFATO DE GENTAMICINA + TOLNAFTATO + CLIOQUINOL
GLICOCORTICOIDES TOPICOS - ASSOCIACAO MEDICAMENTOSA
Referência - QUADRIDERM 25351.034983/2003-80 08/2018
COMERCIAL 1.5584.0009.001-4 36 Meses
0.5 MG/G + 1 MG/G + 10 MG/G + 10 MG/G CREM DERM CT BG AL X 20 G
Não informado
10249 GENÉRICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
PREDNISONA
HORMONIOS CORTICOSTEROIDES
CORTICORTEN 25351.566292/2011-61 06/2017
COMERCIAL 1.5584.0078.001-0 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.5584.0078.003-7 36 Meses
5 MG COM CX BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.5584.0078.006-1 36 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 16
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.5584.0078.008-8 36 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB FRAC)
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
CAZI QUIMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA 1.00715-1
NISTATINA
ANTIMICOTICO
ALBISTIN 25000.002673/95-41 02/2016
COMERCIAL 1.0715.0112.002-1 36 Meses
500.000 UI DRG CT ENV AL X 16 01
Não informado
10102 GGMED - INDEFERIMENTO PARCIAL
COMERCIAL 1.0715.0112.003-8 36 Meses
100.000 UI/ML SUS OR CT FR VD AMB X 40 ML
Não informado
10102 GGMED - INDEFERIMENTO PARCIAL
COMERCIAL 1.0715.0112.004-6 36 Meses
500.000 UI DRG CT ENV AL X 500 01
Não informado
10102 GGMED - INDEFERIMENTO PARCIAL
COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. 1.07817-7

10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.7794.0012.003-2 24 Meses
30MG CAP GEL DURA + 500MG COM REV + 500MG CAP GEL DURA CT 14 BL AL PLAS INC X 2+2+4
Não informado
10140 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.7794.0012.004-0 24 Meses
30MG CAP GEL DURA + 500MG COM REV + 500MG CAP GEL DURA CT 7 BL AL PLAS INC X 2+2+4 + 30MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 14
Não informado
10140 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.7794.0012.005-9 24 Meses
30MG CAP GEL DURA + 500MG COM REV + 500MG CAP GEL DURA CT 7 BL AL PLAS INC X 2+2+4 + 30MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 28
Não informado
10140 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
MEDQUIMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A 1.00917-8
DICLOFENACO SÓDICO
ANTINFLAMATORIOS
INFLAMEX 25000.011177/98-11 04/2014
COMERCIAL 1.0917.0044.001-0 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.004-5 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.005-3 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 300 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.006-1 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.007-1 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 1000 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
AZITROMICINA DIIDRATADA
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
AZITROMED 25000.020468/99-28 06/2015
COMERCIAL 1.0917.0056.007-5 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 3
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0056.008-3 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 2
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0056.009-1 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300 (EMB HOSP)
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0056.010-5 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP)
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
TENOXICAM
ANTINFLAMATORIOS
TENOXIL 25000.020478/99-81 06/2015
COMERCIAL 1.0917.0059.002-0 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
MERCK S/A 1.00089-8
ALFALUTROPINA
HORMONIO GONADOTROFICO
Luveris 25351.372535/2008-96 09/2016
COMERCIAL 1.0089.0354.001-1 36 Meses
75 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 FA DIL
Não informado
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
COMERCIAL 1.0089.0354.002-1 36 Meses
75 UI PO LIOF INJ CT 3 FA VD INC + 3 FA DIL
Não informado
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
COMERCIAL 1.0089.0354.003-8 36 Meses
75 UI PO LIOF INJ CT 10 FA VD INC + 10 FA DIL
Não informado
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
ÁCIDO ASCÓRBICO + GLICOSE
MONOVITAMINAS EXCETO VITAMINA K
CEBION GLICOSE 25991.010399/78 11/2013
COMERCIAL 1.0089.0010.010-1 18 Meses
100 MG + 500 MG GRAN SOL CT 10 ENV AL POLIET X 10 G
Não informado
1909 ESPECÍFICO - SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO
COMERCIAL 1.0089.0010.011-8 18 Meses
100 MG + 500 MG GRAN SOL CT 50 ENV AL POLIET X 10 G (EMB MULT)
Não informado
1909 ESPECÍFICO - SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO
MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 1.01819-6
VALERATO DE BETAMETASONA
GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Referência - Betnovate 25351.246315/2009-34 10/2018
COMERCIAL 1.1819.0136.003-1 24 Meses
1 MG/G POM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0136.004-8 24 Meses
1 MG/G POM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB HOSP)
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
VALERATO DE BETAMETASONA
GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Referência - BETNOVATE® 25351.246324/2009-27 10/2018
COMERCIAL 1.1819.0137.003-5 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0137.004-3 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB HOSP)
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
VALERATO DE BETAMETASONA
GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Referência - Betnovate® 25351.246346/2009-19 10/2018
COMERCIAL 1.1819.0138.005-7 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0138.006-5 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB. HOSP.)
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0138.007-3 24 Meses
1 MG/G POM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0138.008-1 24 Meses
1 MG/G POM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB. HOSP.)
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A 1.00068-5
ACETATO DE OCTREOTIDA
OUTROS HORMONIOS MEDIADORES E PRODUTOS EQUIVALENTES
SANDOSTATIN 25000.013217/92-10 08/2015
COMERCIAL 1.0068.0009.009-2 36 Meses
10 MG PO P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL X 2,5 ML + SIST APLIC
SANDOSTATIN LAR
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0068.0009.010-6 36 Meses
20 MG PO P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL X 2,5 ML + SIST APLIC
SANDOSTATIN LAR
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0068.0009.011-4 36 Meses
30 MG PO P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL X 2,5 ML + SIST APLIC
SANDOSTATIN LAR
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS
Cepa influenza tipo A (H1N1) + Cepa influenza tipo A (H3N2) + CEPA INFLUENZA TIPO B
VACINAS
VACINA INFLUENZA (SUBUNITÁRIA, INATIVADA)25351.285790/2009-44 12/2014
COMERCIAL 1.0068.1067.001-6 12 Meses
SUS INJ CT 1 SER PREENC VD INC X 0,5 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
COMERCIAL 1.0068.1067.002-4 12 Meses
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD INC X 0,5 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
COMERCIAL 1.0068.1067.003-2 12 Meses
SUS INJ CT 1 SER PREENC VD INC X 0,25 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
COMERCIAL 1.0068.1067.004-0 12 Meses
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD INC X 0,25 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 1.01766-2
INSULINA DEGLUDECA
ANTIDIABETICOS
TRESIBA 25351.136532/2012-41 02/2019
COMERCIAL 1.1766.0029.001-1 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.002-8 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.003-6 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 10 CARP VD INC X 3 ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.004-4 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.005-2 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.006-0 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 3 CARP VD INC X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.007-9 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.008-7 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.009-5 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.010-9 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 3 CARP VD INC X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.011-7 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/autenticidade.html, pelo código 10102014021700240

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 2001 e 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
INSULINA ASPARTE
ANTIDIABETICOS
RYZODEG 25351.142351/2012-27 02/2019
COMERCIAL 1.1766.0030.001-5 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3ML X SIST APLIC PLAST (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.002-3 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3ML X 5 SIST APLIC PLAST (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.003-1 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.004-1 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.005-8 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 10 CARP VD INC X 3ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
OPEM REPRESENTAÇÃO IMPORTADORA EXPORTADORA E DISTRIBUIDORA LTDA 1.02748-7
SULFATO DE POLIMIXINA B
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
BEDFORDPOLY - B 25351.001622/00-98 11/2015
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2748.0011.001-5 36 Meses
500.000 UI PO LIOF CT FA VD INC
BEDFORDPOLY - B
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2748.0011.002-3 36 Meses
500.000 UI PO LIOF CT 10 FA VD INC
BEDFORDPOLY-B
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. 1.00100-4
TRASTUZUMABE
ANTINEOPLASICO
HERCEPTIN 25000.023353/99-12 09/2014
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0100.0552.001-3 48 Meses
440 MG PO LIOF CT FA VD INC + DIL FA VD INC X 20 ML
Não informado
10406 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO DILUENTE
ROYTON QUÍMICA FARMACÊUTICA LTDA 1.00408-1
ACIDO ACETILSALICILICO
ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
ANTIFEBRIN 25001.013019/83 11/2013
COMERCIAL 1.0408.0015.001-4 24 Meses
100 MG COM CT ENV KRAFT X 200
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.0408.0015.003-0 24 Meses
500 MG COM CT ENV KRAFT X 200
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
ANTIFEBRIN 25001.013019/83 11/2013
COMERCIAL 1.0408.0015.005-1 24 Meses
500 MG COM CT ENV KRAFT X 100
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
ACIDO ACETILSALICILICO
ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
ANTIFEBRIN 25001.013019/83 11/2013
COMERCIAL 1.0408.0015.006-8 24 Meses
500 MG COM CT ENV KRAFT X 250
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 1.00047-2
LOSARTANA POTÁSSICA + HIDROCLOROTIAZIDA
ANTI-HIPERTENSIVOS
Referência - HYZAAR 25351.677129/2011-97 02/2019
COMERCIAL 1.0047.0528.001-0 24 Meses
50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
Não informado
COMERCIAL 1.0047.0528.002-9 24 Meses
50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
Não informado
155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO
SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA 1.01300-3
OXIMETOLONA
OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM NO SANGUE E HEMATOPOIESE
HEMOGENIN 25992.000561/70 01/2015
COMERCIAL 1.1300.0219.002-1 36 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 10
Não informado
10250 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.1300.0219.003-5 36 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 20
Não informado
10250 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A 1.00372-4
ATORVASTATINA CÁLCICA
ANTILIPEMICOS
Referência - CITALOR 25351.020047/2012-89 02/2019
COMERCIAL 1.0372.0230.021-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.022-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.023-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.024-7 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.025-5 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.026-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.027-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.028-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.029-8 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.030-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.031-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.032-8 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.033-6 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.034-4 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.035-2 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.036-0 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.037-9 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.038-7 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.039-5 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.040-9 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A 1.00497-7
ÓLEO DE CADE + IODO + ÁCIDO SALICÍLICO
ANTISSEPTICO
HEBRIN 25000.012782/99-37 04/2014
COMERCIAL 1.0497.1154.001-0 24 Meses
SOL TOP CT FR VD AMB X 30 ML
HEBRIN
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
ACETILCISTEÍNA
EXPECTORANTES BALSAMICOS E MUCOLITICO
FLUCISTEIN 25000.026053/97-23 04/2014
COMERCIAL 1.0497.1149.009-9 24 Meses
40 MG/G GRAN CT 15 ENV AL POLIET X 5 G
Não informado
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
DIPROPIONATO DE BETAMETASONA + GENTAMICINA
GLICOCORTICOIDES TOPICOS - ASSOCIACAO MEDICAMENTOSA
POMAX 25000.034226/98-86 06/2014
COMERCIAL 1.0497.1160.001-3 24 Meses
0,5 MG + 1 MG CREM DERM CT BG AL X 30 G
POMAX
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0497.1160.002-1 24 Meses
0,5 MG + 1 MG POM CT BG AL X 30 G
POMAX
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
UNITED MEDICAL LTDA 1.02576-2
SUPRENZ
MODULADORES DO METABOLISMO E DA DIGESTAO
SUPRENZ 25351.438206/2013-89 02/2019
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2576.0023.001-7 24 Meses
10000 U CAPGEL OR CT FR VD AMB X 100
Não informado
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2576.0023.002-5 24 Meses
25000 U CAPGEL OR CT FR VD AMB X 100
Não informado
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2576.0023.003-3 24 Meses
20G MICROCOM REV OR CT FR VD AMB COL DOSADOK
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO
VALEANT FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 1.00575-6
METILSULFATO DE NEOSTIGMINA
ANTIMIASTENICOS E DESCURARIZANTES
PROSTIGMINE 25000.013848/99 06/2014
COMERCIAL 1.0575.0043.001-1 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0575.0043.002-1 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 3 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0575.0043.003-8 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0575.0043.004-6 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS
NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO - UF
NOME DO INSUMO NUMERO DO PROCESSO
ROTA
VENCIMENTO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
ASSUNTO DESCRIÇÃO
LIBBS FARMACÊUTICA LTDA 1.00033-3
METOTREXATO 25351.329651/2013-01
001
02/2019 15.0033.0175.002-5 18 Meses
10308 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS - CONCESSÃO DE REGISTRO

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/autenticidade.html, pelo código 10102014021700240

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

0870109181 04/09/2018

ELI LILLY DO BRASIL LTDA 43940618000144
0879238181 06/09/2018
0879267184 06/09/2018

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
0885516181 10/09/2018

INSTITUTO BUTANTAN 61821344000156
0950766183 24/09/2018
1214906183 27/12/2018
1214918187 27/12/2018

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA 51780468000187
0962599182 28/09/2018
0914445185 18/09/2018

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA 02685377000157
0886078185 10/09/2018
0886082183 10/09/2018
1205318180 21/12/2018
1205414183 21/12/2018

MEDSTAR IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO EIRELI - 03.580.620/0001-35
1147212180 04/12/2018

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55
0990559186 10/10/2018

MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34
0959444182 01/10/2018

RESOLUÇÃO-RE Nº 476, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Substituta, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos, radiofármacos e de insumos farmacêuticos ativos, sob o nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do art. 51 da Lei nº. 9.784, de 1999.

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

LUCIANA CRISTINA AVERBECK PELLES

ANEXO

RAZÃO SOCIAL ASSUNTO DA PETIÇÃO DESISTIDA
NÚMERO DO PROCESSO EXPEDIENTE DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA
EXPEDIENTE DA PETIÇÃO DESISTIDA

CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento
25351.630905/2008-15 0103235/19-6 0319608/18-9

FUNDAÇÃO BAIANA DE PESQ. CIENTIFICA E DESENV. TECNOLOGICO, FORNECIMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS-BAHIAFARMA 10569 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
25351.721893/2018-17 0155341/19-1 1009629/18-9
25351.721897/2018-97 0155464/19-6 1009633/18-7

RESOLUÇÃO-RE Nº 477, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Substituta, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) sob o nº de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação da análise da petição de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações válidas no link: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

Art. 5º Será considerada a data de revalidação do registro contada a partir do final da vigência do período de validade anterior, de modo que não há interrupção na regularidade do registro.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LUCIANA CRISTINA AVERBECK PELLES

ANEXO

RAZÃO SOCIAL
NOME DO PRODUTO VALIDADE DO REGISTRO
NÚMERO DO PROCESSO NÚMERO DO EXPEDIENTE

BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 08.002.360/0001-34
Naglazyme 02/2024
25351.400371/2008-02 0350229/18-5

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57
Fasturtec 02/2024
25351.510272/2006-68 0428601/18-4
EUVAX B 02/2024
25351.295697/2008-01 0486912/18-5

BLAU FARMACÊUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60
Enoxalow 02/2024
25351.367708/2005-10 0572905/18-0

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55
TRESIBA 02/2024
25351.136532/2012-41 0603847/18-6

LABORATÓRIOS FERRING LTDA - 74.232.034/0001-48
MENOGON 02/2024
25000.004618/98-57 0783459/18-4

RESOLUÇÃO-RE Nº 511, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Substituta, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

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

LUCIANA CRISTINA AVERBECK PELLES

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA 53452157000114
dicloridrato de sapropterina
KUVAN 25351.594735/2016-07 01/2021
10942 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVO FABRICANTE DO IFA 0188089/18-6
1.5189.0003.001-1 36 Meses
100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30
1.5189.0003.002-1 36 Meses
100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA 61230314000175
ácido zoledrônico monoidratado
TEORO 25351.802984/2018-44 02/2024
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR 1127567/18-7
1.0033.0204.001-3 24 Meses
0,05 MG/ML SOL INFUS CT FA PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 92265552000140
IBUPROFENO
BUPROVIL 25025.022547/2002-00 06/2021
1979 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO JÁ REGISTRADA NO PAÍS 1033015/15-1
1.1819.0061.035-0 24 Meses
100 MG/ML SUS OR CT FR GOT PLAS OPC X 20 ML

GERÊNCIA-GERAL DE REGISTRO E FISCALIZAÇÃO DE PRODUTOS FUMÍGENOS DERIVADOS OU NÃO DO TABACO

RESOLUÇÃO-RE Nº 498, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco, no uso das atribuições que lhe confere o art. 162, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, e tendo em vista o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 226, de 30 de abril de 2018, resolve:

Art.1º Deferir as petições relativas a produtos fumígenos derivados do tabaco, conforme anexo, em cumprimento à Decisão Liminar concedida pela 1ª Vara - SJ/DF, no Processo 1009944-96.2018.4.01.3400.

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

PATRÍCIA FRANCISCO BRANCO

ANEXO

BLUE TRADE IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA
CNPJ: 27.839.998/0001-79
Marca: ZOMO MELON (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823853/2018-09
Expediente: 1159261/18-3
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO MAGIC FLORIPA (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823883/2018-15
Expediente: 1159282/18-6
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO TEQUILA (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823886/2018-41
Expediente: 1159286/18-9
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO STRAWBERRY CREAMY (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.698617/2018-30
Expediente: 0974189/18-5
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO TROPICAL AMAZON (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.711835/2018-77
Expediente: 0994381/18-1
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO BLUE CARIBBEAN (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823819/2018-26
Expediente: 1159276/18-1
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO MINT (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823858/2018-23
Expediente: 1159268/18-1
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO HOLLYSTAR (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823820/2018-51
Expediente: 1159278/18-8
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO MACHU PICHU (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823994/2018-13
Expediente: 1159452/18-7
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO STRONG RED (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.711830/2018-44
Expediente: 0994375/18-7

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Processo nº 25000.043221/2017-50

Interessado: NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

ATESTAMOS, para os devidos fins de direito, que a empresa **Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda**, inscrita no CNPJ sob o nº 82.277.955/0001-55, sediada na Rua Professor Francisco Ribeiro, n.º 683, Distrito Industrial, CEP 83.707-660, em Araucária/PR, venceu o processo licitatório referente ao Pregão Eletrônico para SRP n° 54/2014, realizando as entregas de Insulina NPH e Regular a Rede Pública de Saúde, conforme os quantitativos descritos nos contratos abaixo:

Produto	Nº do Contrato	Quantidade Contratada
Novolin N	00052/2015	12.600.000
Novolin N	00165/2015	11.400.000
Novolin R	00088/2015	2.100.000
Novolin R	00165/2015	1.400.000

O contrato 52/2015, refere-se a insulina humana NPH, 100 UI/ML e previu a primeira entrega em até 30 dias após assinatura do contrato.

O contrato 88/2015, refere-se a insulina humana Regular, 100 UI/ML e previu a primeira entrega em até 30 dias após assinatura do contrato.

O contrato 165/2015, refere-se a insulina humana NPH, 100 UI/ML e insulina humana Regular, 100 UI/ML e previu a primeira entrega dos objetos em até 150 dias após assinatura do contrato.

Brasília - DF, 21 de novembro de 2018

ANA KATHERYNE MIRANDA KRETZSCHMAR
Coordenadora-Geral

Documento assinado eletronicamente por **Ana Katheryne Miranda Kretzschmar**, **Coordenador(a)-**

O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL FOI CONFERIDO COM O ORIGINAL E ASSINADO DIGITALMENTE POR FABIO ZAFFALON PEREIRA , EM 24/6/2019, ÀS 12:33, 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. UMA VEZ IMPRESSO PERDERÁ SUA VALIDADE.

Geral de Assistência Farmacêutica Básica, em 21/11/2018, às 16:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6730236** e o código CRC **36255443**.

Referência: Processo nº 25000.043221/2017-50 SEI nº 6730236

O PRESENTE DOCUMENTO DIGITAL FOI CONFERIDO COM O ORIGINAL E ASSINADO DIGITALMENTE POR FABIO ZAFFALON PEREIRA , EM 24/6/2019, ÀS 12:33 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. UMA VEZ IMPRESSO PERDERÁ SUA VALIDADE.

HOSPINOVA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A empresa **HOSPINOVA DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS**, inscrita no CNPJ sob nº 12.499.494/0002-60, com sede na Rua Samuel Meira Brasil 394, Taquara II– CEP: 29167-650– Serra, ES, atesta para os devidos fins que, a empresa **NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 82.277.955/0001-55, com sede na cidade de Araucária, Estado do Paraná, na Rua Professor Francisco Ribeiro, 683, Barigui, Zona Industrial, CEP: 83.707-660, nos fornece com regularidade os produtos abaixo e que os serviços foram executados satisfatoriamente, com qualidade, competência e profissionalismo, não existindo em nossas registros fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade desta empresa com as suas obrigações contratuais assumidas.

PRODUTO	QTDE EM CAIXAS	NFISCAL
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	9.000,00	103568
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	7.000,00	106739
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	3.000,00	104847
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	2.500,00	102685
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	710,00	106208
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	700,00	106417
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	650,00	107102
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	620,00	103622
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	180,00	107750
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	100851
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	105165
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	96096
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	96097

Rio de Janeiro, 30 de abril de 2018.

Rodrigo Venancio Ahmed
Rg 10648232-6 IFP
CPF 071.364.027-86
Administrador

24º OFÍCIO DE NOTAS - José Mario Pinheiro Pinto
Avenida Almirante Barros, 139 - C - Centro - Rio de Janeiro - Telefone: (21) 3553-6021
089607AF992176

RECONHEÇO POR SEMELHANÇA A(S) FIRMA(S) DE
RODRIGO VENANCIO AHMED

Valor total: 7,61
Rio de Janeiro, 04/10/2018
ECTT37763-WHL
Consulte em https://www3.tjrj.jus.br/sitepublico

RECONHECIMENTO DE FIRMA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A empresa **DAKFILM COMERCIAL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 61.613.881/0001-00, com sede na Rua Ouro Grosso, 1343 – CEP: 02531-011– São Paulo - SP, atesta para os devidos fins que, a empresa **NOVO NORIDSK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 82.277.955/0001-55, com sede na cidade de Araucária, Estado do Paraná, na Rua Professor Francisco Ribeiro, 683, Birigui, Zona Industrial, CEP: 83.707-660, nos fornece com regularidade os produtos abaixo e que os serviços foram executados satisfatoriamente, com qualidade, competência e profissionalismo, não existindo em nossas registros fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade desta empresa com as suas obrigações contratuais assumidas.

PRODUTO	QTDE DE CAIXAS	NOTA FISCAL
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	1.680,00	98031
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	1.556,00	103590
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	548,00	92292
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	500,00	98752
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	480,00	91968
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	400,00	102871
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	360,00	89272
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	350,00	96297
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	270,00	88628
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	270,00	94663
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	270,00	100199
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	255,00	92244
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	250,00	89285
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	250,00	90033
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	246,00	91495
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	200,00	89279
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	180,00	97324
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	170,00	102600
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	103589
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	102877
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	99657

C.N.P.J. 61.613.881/0001-00 Insc. Est. 112.539.090-119
Rua Ouro Grosso, 1343 - Casa Verde - Cep 02531-011 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 3857-8766 / 3855-0660
www.dakfilm.com

7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	102205
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	101875
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	120,00	92137
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	110,00	91190
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	108,00	92664
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	97315
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	97698
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	96,00	102888
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	90,00	91494
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	90,00	92670
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	90,00	98018
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	90,00	98770
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	90,00	100923
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	85,00	96299
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	84,00	90038
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	80,00	90905
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	80,00	92191
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	75,00	102595
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	72,00	96180
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	70,00	89951
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	64,00	102597
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	63,00	89960
7192820 - TRESIBA PENFILL 5X3ML PUBLIC	60,00	94664
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	60,00	88877
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	60,00	98021
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	60,00	102893
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	60,00	96179
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	60,00	98028
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	58,00	98032
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	56,00	91722

C.N.P.J. 61.613.881/0001-00
Inscr. Est. 112.539.090-119
Rua Ouro Grosso, 1343 - Casa Verde - Cep 02531-011 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 3857-8766 / 3855-0660
www.dakfilm.com

7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	54,00	89948
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	54,00	89950
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	54,00	92286
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	89944
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	91189
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	93733
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	94659
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	98778
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	101852
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	102176
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	101879
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	50,00	102170

TABELIÃO DE NOTAS 23 SÃO PAULO

São Paulo, 22 de março de 2018.

23 Giselle Dias Rodrigues Oliveira de Barros
Tabeliã
TABELIÃO DE NOTAS Rua Duarte de Azevedo, 311 Santana São Paulo SP 02036-021
Fone: 11 4857-4999 www.23tabeliao.com.br

Reconheço Por Semelhança a(s) Firma(s) Sem Valor econômico de:
[51ÁRDEO]-THIAGO JOSE SPONTAO LIVRARI.....
.....
.....
São Paulo, 22 de Março de 2018. Valor R$ 5,00
Em test. _____ da verdade.
LUCIANA ALMEIDA GUIMARÃES - ESCREVENTE _____
Selo(s): 1046-AA0813890
Valido somente com selo de Autenticidade

Luciana Almeida Guimarães Autorizado
Colégio Notarial do Brasil
FIRMA
1046AA0813890

TABELIÃO DE NOTAS 23 SÃO PAULO

61.613.881/0001-00

DAKFILM COMERCIAL LTDA

Rua Ouro Grosso, 1343
Casa Verde - CEP 02531-011
São Paulo - SP

TABELIÃO DE NOTAS 23

THIAGO J. SPONTÃO LIVRARI
Sócio Diretor
RG: 27.7[illegible]
CPF: 325.[illegible]

HOSPINOVA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A empresa **HOSPINOVA DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS**, inscrita no CNPJ sob nº 12.499.494/0001-80, com sede na RuaRibeiro Guimaraes, 262– CEP: 20511-070 –Rio de Janeiro - RJ, atesta para os devidos fins que, a empresa **NOVO NORIDSK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 82.277.955/0001-55, com sede na cidade de Araucária, Estado do Paraná, na Rua Professor Francisco Ribeiro, 683, Birigui, Zona Industrial, CEP: 83.707-660, nos fornece com regularidade os produtos abaixo e que os serviços foram executados satisfatoriamente, com qualidade, competência e profissionalismo, não existindo em nossas registros fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade desta empresa com as suas obrigações contratuais assumidas.

PRODUTO	QTDE EM CAIXAS	NFISCAL
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	9.000,00	103568
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	2.500,00	102685
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	620,00	103622
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	100851
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	96096
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	96097
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	15,00	99117
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	15,00	101183

Rio de Janeiro, 01 de Março de 2018.

RODRIGO VENANCIO AHMED
ID 10648232-6 IFP/RJ
CPF 071.364.027-86
ADMINISTRADOR

24º OFICIO DE NOTAS - José Mario Pinheiro Pinto
Avenida Almirante Barros, 139 - C - Centro - Rio de Janeiro - Telefone: (21) 2533-6022
RECONHEÇO POR SEMELHANÇA A(S) FIRMA(S) DE
RODRIGO VENANCIO AHMED
Valor total: 7,61
Rio de Janeiro 08/03/2018 EDSON SAMORA MACHADO JUNIOR
ECMK33374-MXN
Consulte em https://www3.tjrj.jus.br/sitepublico

HOSPINOVA DISTRIBUIDORA DE PROD. HOSPITALARES LTDA
RUA RIBEIRO GUIMARAES Nº262 – VILA ISABEL – RJ – RJ- CEP 20511-070
CNPJ.: 12.499.494/0001-80

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A empresa **PORTAL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 05.005.873/0001-00, com sede na Rua Domingos Simões, 22, Vila Suzana – CEP: 05630-010 – São Paulo SP, atesta para os devidos fins que, a empresa **NOVO NORIDSK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 82.277.955/0001-55, com sede na cidade de Araucária, Estado do Paraná, na Rua Professor Francisco Ribeiro, 683, Barigui, Zona Industrial, CEP: 83.707-660, nos fornece com regularidade os produtos abaixo e que os serviços foram executados satisfatoriamente, com qualidade, competência e profissionalismo, não existindo em nossas registros fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade desta empresa com as suas obrigações contratuais assumidas.

PRODUTO	QTDE EM CAIXAS	NFISCAL
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	5.968,00	105674
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	1.179,00	107210
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	850,00	107174
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	549,00	106106
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	500,00	102308
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	412,00	97992
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	400,00	105454
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	350,00	106099
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	325,00	107692
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	312,00	92859
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	300,00	94325
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	300,00	100347
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	240,00	104653
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	200,00	94482
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	200,00	94729

São Paulo, 25 de abril de 2.018.

SERVIÇO REGISTRO CIVIL E TABELIONATO CIVIL

Thatyana Oliveira Alves de Angelo
Representante Legal
RG nº 27.321.077-4 SSP/SP
CPF nº 273.314.728-52

PORTAL LTDA.
CNPJ: 05.005.873/0001-00

Sellene
Desde 1977

Qualidade com Saúde
Saúde com Qualidade

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A empresa **SELLENE COMERCIO REP. LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 05.329.222/0001-76, com sede na Rua Joao Carvalho 205, Aldeota – CEP: 60140-140– Fortaleza CE, atesta para os devidos fins que, a empresa **NOVO NORIDSK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 82.277.955/0001-55, com sede na cidade de Araucária, Estado do Paraná, na Rua Professor Francisco Ribeiro, 683, Barigui, Zona Industrial, CEP: 83.707-660, nos fornece com regularidade os produtos abaixo e que os serviços foram executados satisfatoriamenete, com qualidade, competência e profissionalismo, não existindo em nossas registros fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade desta empresa com as suas obrigações contratuais assumidas.

PRODUTO	QTDE EM CAIXAS	NFISCAL
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	3.128,00	105775
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	3.000,00	92852
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	2.650,00	98923
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	1.500,00	97201
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	1.500,00	101968
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	1.000,00	101563
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	1.000,00	106086
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	600,00	90519
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	570,00	102424

Fortaleza, 25 de Abril de 2018.

RAIMUNDO BATISTA DA COSTA
GERENTE COMERCIAL
RG 353479 CPF 037.040.173-53

MORAIS CORREIA

ESTADO DO CEARÁ - CARTÓRIO MORAIS CORREIA - 4º OFÍCIO DE NOTAS E 2º RTDPJ
TABELIÃ: ÂNGELA MARIA ARAUJO MORAIS CORREIA - CNPJ: 06.573.000/0001-67
Rua Major Facundo, 676 - Centro - CEP: 60.025-100 - Fortaleza - CE - Tel: (85) 3464.5900
E-mail: moraiscorreia@moraiscorreia.com.br

Cód.: 429015. Reconheço a(s) assinatura(s) por SEMELHANÇA de:
(1) RAIMUNDO BATISTA DA COSTA
Do que dou fé. Fortaleza, 26 de abril de 2018. Total: R$ 4,16
Selo Digital de Fiscalização - SELO 2 -RECONHECIMENTO DE FIRMA
) - Francisco de A. M. Correia - ( ) - Maria A. L. Soares - ( ) - Luiz M. Correia Neto ( ) -
Cesar Alexandre G. Rodrigues - ( ) - Arilene L. Rodrigues - Escreventes
VÁLIDO SOMENTE COM SELO DE AUTENTICIDADE

Confira os dados do ato em: www.funarpen.com.br/consultasjce.jus.br/portal



Sellene Com. e Rep. Ltda.
Rua João Carvalho, 205 - Aldeota
CEP 60140-140 - Fortaleza - Ceará - Brasil
CNPJ: 05329222/0001-76 - CGF: 06814744-9
Fone: (85) 4005.4450 - Fax: (85) 4005.4485
www.sellene.com

DISTRIBUIDORA
VENANCIO

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A empresa **VENANCIO PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 00.285.753/0013-24, com sede na Rua Samuel Meira Brasil, 394 C3 P2, Taquara II– CEP: 29167-650– Serra ES, atesta para os devidos fins que, a empresa **NOVO NORIDSK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 82.277.955/0001-55, com sede na cidade de Araucária, Estado do Paraná, na Rua Professor Francisco Ribeiro, 683, Birigui, Zona Industrial, CEP: 83.707-660, nos fornece com regularidade os produtos abaixo e que os serviços foram executados satisfatoriamente, com qualidade, competência e profissionalismo, não existindo em nossas registros fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade desta empresa com as suas obrigações contratuais assumidas.

PRODUTO	QTDE EM CAIXAS	NFISCAL
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	2900	104498
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1800	89964
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1600	103836
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1599	97658
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1300	101896
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1300	101987
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1300	102314
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1300	102775
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1200	93315
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1200	102724
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1100	92782
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1000	95584
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1000	96535
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1000	97135
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1000	99048

DISTRIBUIDORA VENANCIO

7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1000	99464
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1000	101069
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	1000	104312
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	900	91650
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	900	93356
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	800	90245
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	800	92245
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	800	93118
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	800	98131
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	700	101068
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	600	98442
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	500	90375
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	500	91649
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	500	94684
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	500	100026
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	500	100409
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	500	100621
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	300	91914
7192823 - TRESIBA FLEXTOUCH	300	95061

Serra, 03/10/2018

RODRIGO VENANCIO AHMED
ID 10648232-6 IFP/RJ
CPF 071.364.027-86
Administrador

24º OFICIO DE NOTAS - José Mario Pinheiro Pinto 089607AF992174
Avenida Almirante Barros, 139 - C - Centro - Rio de Janeiro - Telefone: (21) 3553-6021
RECONHEÇO POR SEMELHANÇA A(S) FIRMA(S) DE
RODRIGO VENANCIO AHMED
Valor total: 7,61
Rio de Janeiro, 04/10/2018 - JAIRA LIMA RUAS - ESCREVENTE
ECTT37761-XUS
Consulte em https://www3.tjrj.jus.br/sitepublico
SERVIÇO NOTARIAL
Escrevente
Matr. 94/10111
RECONHECIMENTO DE FIRMA

HOSPINOVA

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A empresa **HOSPINOVA DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS**, inscrita no CNPJ sob nº 12.499.494/0002-60, com sede na Rua Samuel Meira Brasil 394, Taquara II– CEP: 29167-650– Serra, ES, atesta para os devidos fins que, a empresa **NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA**, inscrita no CNPJ sob nº 82.277.955/0001-55, com sede na cidade de Araucária, Estado do Paraná, na Rua Professor Francisco Ribeiro, 683, Barigui, Zona Industrial, CEP: 83.707-660, nos fornece com regularidade os produtos abaixo e que os serviços foram executados satisfatoriamente, com qualidade, competência e profissionalismo, não existindo em nossas registros fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade desta empresa com as suas obrigações contratuais assumidas.

PRODUTO	QTDE EM CAIXAS	NFISCAL
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	9.000,00	103568
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	7.000,00	106739
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	3.000,00	104847
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	2.500,00	102685
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	710,00	106208
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	700,00	106417
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	650,00	107102
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	620,00	103622
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	180,00	107750
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	100851
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	150,00	105165
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	96096
7192814 - TRESIBA FLEXTOUCH PUBLIC	100,00	96097

Rio de Janeiro, 30 de abril de 2018.

Rodrigo Venancio Ahmed
Rg 10648232-6 IFP
CPF 071.364.027-86
Administrador

12.499.494 / 0002 - 60
HOSPINOVA DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.
R SAMUEL MEIRA BRASIL, 394
CONJ C3 PARTE 3
TAQUARA II - CEP 29167-650
SERRA - ES

Edson Samora Machado Junior Escrevente

24º OFICIO DE NOTAS - José Mario Pinheiro Pinto
Avenida Almirante Barroso, 139 - Centro - Rio de Janeiro - Telefone: (21)3553-6021
RECONHEÇO POR SEMELHANÇA A(S) FIRMA(S) DE
O VENANCIO AHMED.
Rio de Janeiro 09/05/2018 EDSON SAMORA MACHADO JUNIOR
Total 7,61
Selo 9283-BJF
Confira em https://www3.tjrj.jus.br/sitepublico

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
CNPJ: 82.277.955/0007-40 - I.E.: 90807336-39 - I.M.: 77502
R Francisco Munoz Madrid 625 Armz 105 E 106 - Roseira de São Sebastião
São José dos Pinhais - PR
CEP: 83070-152
Telefone: (11) 96499 3384 / (11) 97441-4398 / (11) 94336-1227 / (11) 3868-9100
E-mail: vendaspublico@novonordisk.com
www.novonordisk.com.br

À
FUNDO ESTADUAL DE SAUDE DE RONDÔNIA
AV FARQUAR 2986 - PEDRINHAS
CEP: 76801470
RO - RO

Referência : Pregão eletrônico Nº 633/2022
Processo Nº 0036.084920/2022-89
Data de Abertura dia 19/12/2022 às 09:30

Proposta : 122957

Prezados Senhores,

Atendendo a licitação em referência apresentamos a seguir nossa proposta.

Condições gerais da proposta:

Validade da Proposta: 90 (noventa) dias, conforme item 7.2 do edital.

Prazo de Entrega: 30 (trinta) dias corridos, na totalidade do empenho, contados a partir do recebimento da Nota de Empenho ou do Instrumentode contratos, conforme item 6.1 do anexo I do edital.

Pagamento: 30 (trinta) dias após a entrega total dos itens/produtos de acordo com a nota de empenho, bem com, das correções fiscais e contábeis, se for o caso;acompanhado da(s) Nota(s)/Fatura(s) obrigatoriamente deverá seguir em anexo cópia da Nota de Empenho, conforme item 18.2.5 do anexo I do edital.

Local de entrega: Os medicamentos deverão ser entregues no Almoxarifado do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - Coordenadoria de Gestão e Assistência Farmacêutica - CGAF (Farmácia/CEAF), sito a Rua Aparício de Moraes nº. 4338 Setor Industrial – Fone: 69 3216-8569 – Email: dgaf.ceaf@gmail.com - CEP: 76.821-240 – Porto Velho/RO, horário de expediente das repartições estaduais públicas, sendo das 07h30min horas às 13h00min horas, de segunda a sexta-feira. Aos cuidados dos membros Comissão de Recebimento desta unidade, conforme item 5 do anexo I do edital.

Validade dos Medicamentos: Equivalente e/ou não inferior a 80%(oitenta por cento) de sua validade, contados da data de entrega dos mesmos, conforme item 12.4.6 "a" do edital.

Banco(s) para depósito:

Banco do Brasil
Banco nº: 001-9
Agência: 3320-0
Conta Corrente: 6493-9
Praça de Pagamento: São Paulo/SP

Item	Qtde	Und	Descrição / Descrição Técnica / Observação	Preço Unitário R$	Total Item R$
38	5.300	UN	Tresiba FlexTouch insulina degludeca | Solução Injetável | FlexTouch? (sistema de aplicação) 100 U/mL - 1x3mL Fármaco: Insulina Degludeca Descrição: Insulina degludeca 100U/ml solução injetável em sistema de aplicação preenchido com 3mL. Concentração: 100 U/mL Apresentação: Cada sistema de aplicação preenchido de Tresiba® FlexTouch® contém 3 mL equivalente a 300 U. Embalagens com 5 sistemas de aplicação preenchido com 3 mL de solução injetável de insulina degludeca. (Canetas descartáveis). Quantidade por Embalagem: 5 canetas Forma Farmacêutica: Solução injetável Via de Administração: Via subcutânea. Fabricante: Novo Nordisk A/S Prazo de Validade: 30 meses GGREM: 526620010007907 Registro M.S.: 1.1766.0029.007-9 Procedência: Dinamarca Marca: Tresiba® FlexTouch® Cód. Barras: 7897705201923 No preço proposto foi aplicado o CAP de 21,53% (CAP vigente)	116,65	618.245,00
Preço Unitário: CENTO E DEZESSEIS REAIS E SESSENTA E CINCO CENTAVOS Total Item: SEISCENTOS E DEZOITO MIL, DUZENTOS E QUARENTA E CINCO REAIS					

Valor Total da Proposta R$: 618.245,00 - SEISCENTOS E DEZOITO MIL, DUZENTOS E QUARENTA E CINCO REAIS

Declaramos que: (a) temos ciência do estimativo de aquisições e prazos de entrega dos produtos conforme o Termo de Referencia e seus apêndices, (b) atenderemos plenamente as condições de entrega solicitadas em edital e (c) todas as exigências e condições solicitadas no edital e seus anexos.

Declaramos que os preços propostos englobam todas as despesas relativas ao objeto do contrato, bem como os respectivos custos diretos e indiretos, tributos, remunerações, despesas fiscais, financeiras, frete, transporte e quaisquer outras necessárias ao cumprimento do objeto desta licitação.



Juliana Navarro Costa
Cargo: Gerente de Administração de Vendas e Vendas Institucionais
RG : 27.053.056-3
CPF: 259.161.438-50

RESOLUÇÃO - RE Nº 505, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2014

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de recondução de 11 de outubro de 2011, da Presidenta da República, publicado no DOU de 13 de outubro de 2011 e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria n.º 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;

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

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO - UF
PRINCIPIO ATIVO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO
MARCA OU REFERÊNCIA NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO
DESTINAÇÃO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
NOME COMERCIAL
ASSUNTO DESCRIÇÃO
ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. 1.00573-9
SULFATO DE GLICOSAMINA + SULFATO DE CONDROITINA
OUTROS PRODUTOS COM ACAO NO SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO
ARTROLIVE 25351.170176/2002-49 06/2018
COMERCIAL 1.0573.0286.012-5 24 Meses
500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 10
Não informado
1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
PREGABALINA
ANTICONVULSIVANTES
DORENE TABS 25351.599464/2012-12 02/2019
COMERCIAL 1.0573.0464.001-7 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 7
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.002-5 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.003-3 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 14
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.004-1 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 15
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.005-1 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.006-8 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.007-6 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.008-4 24 Meses
75 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP)
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.009-2 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 7
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.010-6 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.011-4 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 14
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.012-2 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 15
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.013-0 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.014-9 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.015-7 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0573.0464.016-5 24 Meses
150 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500(EMB HOSP)
Não informado
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS
ACTAVIS FARMACEUTICA LTDA. 1.00492-9
BROMAZEPAM
ANSIOLITICOS SIMPLES
Referência - LEXOTAN 25351.827769/2008-98 02/2019
COMERCIAL 1.0492.0205.001-5 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.002-3 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.003-1 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.004-1 36 Meses
3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.005-8 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.006-6 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.007-4 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0492.0205.008-2 36 Meses
6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
Não informado
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
AGILA ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS LTDA 1.08830-7
PIPERACILINA SÓDICA + TAZOBACTAM SÓDICO
PENICILINAS PENICILINASE-RESISTENTES
Referência - Tazocin 25351.329836/2011-90 05/2018
COMERCIAL 1.8830.0002.001-9 24 Meses
2 G + 250 MG PO P/ SOL INJ IV CT FA VD INC X 30 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0002.002-7 24 Meses
2 G + 250 MG PO P/ SOL INJ IV CT 10 FA VD INC X 30 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0002.003-5 24 Meses
4 G + 500 MG PO P/ SOL INJ IV CT FA VD INC X 50 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0002.004-3 24 Meses
4 G + 500 MG PO P/ SOL INJ IV CT 10 FA VD INC X 50 ML
Não informado
143 GENÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
PIPERACILINA SÓDICA + TAZOBACTAM SÓDICO
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS
TAZPEN 25351.329925/2011-53 09/2017
COMERCIAL 1.8830.0007.001-6 24 Meses
2.000 MG + 250 MG PO INJ CT FA VD INC X 30 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.002-4 24 Meses
2.000 MG + 250 MG PO INJ CT 10 FA VD INC X 30 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.003-2 24 Meses
4.000 MG + 500 MG PO INJ CT FA VD INC X 50 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.004-0 24 Meses
4.000 MG + 500 MG PO INJ CT 10 FA VD INC X 50 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.005-9 24 Meses
2.000 MG + 250 MG PO INJ CT 50 FA VD TRANS X 30 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.8830.0007.006-7 24 Meses
4.000 MG + 500 MG PO INJ CT 50 FA VD TRANS X 50 ML
Não informado
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
BAYER S.A. 1.00429-2
CLOTRIMAZOL
ANTIMICOTICOS PARA USO TOPICO
Canesten 25992.003930/73 11/2013
COMERCIAL 1.0429.0042.003-1 36 Meses
10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35 G + 6 APLIC
GINO-CANESTEN
1314 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICO DO MEDICAMENTO
1473 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.0429.0042.006-6 36 Meses
20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC
GINO-CANESTEN
1314 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICO DO MEDICAMENTO
1473 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTE
BLAU FARMACÊUTICA S.A. 1.01637-7
CITRATO DE TAMOXIFENO
ANTINEOPLASICO
TAXOFEN 25000.001801/99-18 11/2014
COMERCIAL 1.1637.0027.008-6 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL AL X 250 (EMB HOSP)
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A 1.05584-9
VALERATO DE BETAMETASONA + SULFATO DE GENTAMICINA + TOLNAFTATO + CLIOQUINOL
GLICOCORTICOIDES TOPICOS - ASSOCIACAO MEDICAMENTOSA
Referência - QUADRIDERM 25351.034983/2003-80 08/2018
COMERCIAL 1.5584.0009.001-4 36 Meses
0.5 MG/G + 1 MG/G + 10 MG/G + 10 MG/G CREM DERM CT BG AL X 20 G
Não informado
10249 GENÉRICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
PREDNISONA
HORMONIOS CORTICOSTEROIDES
CORTICORTEN 25351.566292/2011-61 06/2017
COMERCIAL 1.5584.0078.001-0 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.5584.0078.003-7 36 Meses
5 MG COM CX BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.5584.0078.006-1 36 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 16
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
COMERCIAL 1.5584.0078.008-8 36 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB FRAC)
Não informado
10186 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE
CAZI QUIMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA 1.00715-1
NISTATINA
ANTIMICOTICO
ALBISTIN 25000.002673/95-41 02/2016
COMERCIAL 1.0715.0112.002-1 36 Meses
500.000 UI DRG CT ENV AL X 16 01
Não informado
10102 GGMED - INDEFERIMENTO PARCIAL
COMERCIAL 1.0715.0112.003-8 36 Meses
100.000 UI/ML SUS OR CT FR VD AMB X 40 ML
Não informado
10102 GGMED - INDEFERIMENTO PARCIAL
COMERCIAL 1.0715.0112.004-6 36 Meses
500.000 UI DRG CT ENV AL X 500 01
Não informado
10102 GGMED - INDEFERIMENTO PARCIAL
COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. 1.07817-7

10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.7794.0012.003-2 24 Meses
30MG CAP GEL DURA + 500MG COM REV + 500MG CAP GEL DURA CT 14 BL AL PLAS INC X 2+2+4
Não informado
10140 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.7794.0012.004-0 24 Meses
30MG CAP GEL DURA + 500MG COM REV + 500MG CAP GEL DURA CT 7 BL AL PLAS INC X 2+2+4 + 30MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 14
Não informado
10140 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.7794.0012.005-9 24 Meses
30MG CAP GEL DURA + 500MG COM REV + 500MG CAP GEL DURA CT 7 BL AL PLAS INC X 2+2+4 + 30MG CAP GEL DURA BL AL PLAS INC X 28
Não informado
10140 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
MEDQUIMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A 1.00917-8
DICLOFENACO SÓDICO
ANTINFLAMATORIOS
INFLAMEX 25000.011177/98-11 04/2014
COMERCIAL 1.0917.0044.001-0 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.004-5 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.005-3 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 300 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.006-1 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0044.007-1 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 1000 (EMB HOSP)
Não informado
10257 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA COM PRAZO DE ANÁLISE
AZITROMICINA DIIDRATADA
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
AZITROMED 25000.020468/99-28 06/2015
COMERCIAL 1.0917.0056.007-5 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 3
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0056.008-3 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 2
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0056.009-1 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300 (EMB HOSP)
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0917.0056.010-5 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP)
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
TENOXICAM
ANTINFLAMATORIOS
TENOXIL 25000.020478/99-81 06/2015
COMERCIAL 1.0917.0059.002-0 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10
Não informado
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
MERCK S/A 1.00089-8
ALFALUTROPINA
HORMONIO GONADOTROFICO
Luveris 25351.372535/2008-96 09/2016
COMERCIAL 1.0089.0354.001-1 36 Meses
75 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 FA DIL
Não informado
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
COMERCIAL 1.0089.0354.002-1 36 Meses
75 UI PO LIOF INJ CT 3 FA VD INC + 3 FA DIL
Não informado
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
COMERCIAL 1.0089.0354.003-8 36 Meses
75 UI PO LIOF INJ CT 10 FA VD INC + 10 FA DIL
Não informado
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
ÁCIDO ASCÓRBICO + GLICOSE
MONOVITAMINAS EXCETO VITAMINA K
CEBION GLICOSE 25991.010399/78 11/2013
COMERCIAL 1.0089.0010.010-1 18 Meses
100 MG + 500 MG GRAN SOL CT 10 ENV AL POLIET X 10 G
Não informado
1909 ESPECÍFICO - SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO
COMERCIAL 1.0089.0010.011-8 18 Meses
100 MG + 500 MG GRAN SOL CT 50 ENV AL POLIET X 10 G (EMB MULT)
Não informado
1909 ESPECÍFICO - SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO
MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 1.01819-6
VALERATO DE BETAMETASONA
GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Referência - Betnovate 25351.246315/2009-34 10/2018
COMERCIAL 1.1819.0136.003-1 24 Meses
1 MG/G POM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0136.004-8 24 Meses
1 MG/G POM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB HOSP)
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
VALERATO DE BETAMETASONA
GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Referência - BETNOVATE® 25351.246324/2009-27 10/2018
COMERCIAL 1.1819.0137.003-5 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0137.004-3 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB HOSP)
Não informado
1413 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
VALERATO DE BETAMETASONA
GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.
Referência - Betnovate® 25351.246346/2009-19 10/2018
COMERCIAL 1.1819.0138.005-7 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0138.006-5 24 Meses
1 MG/G CREM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB. HOSP.)
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0138.007-3 24 Meses
1 MG/G POM DERM CT BG AL X 30 G
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
COMERCIAL 1.1819.0138.008-1 24 Meses
1 MG/G POM DERM CX 50 BG AL X 30 G (EMB. HOSP.)
Não informado
1627 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A 1.00068-5
ACETATO DE OCTREOTIDA
OUTROS HORMONIOS MEDIADORES E PRODUTOS EQUIVALENTES
SANDOSTATIN 25000.013217/92-10 08/2015
COMERCIAL 1.0068.0009.009-2 36 Meses
10 MG PO P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL X 2,5 ML + SIST APLIC
SANDOSTATIN LAR
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0068.0009.010-6 36 Meses
20 MG PO P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL X 2,5 ML + SIST APLIC
SANDOSTATIN LAR
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS
COMERCIAL 1.0068.0009.011-4 36 Meses
30 MG PO P/ SUS INJ CT FA VD INC + 1 SER DIL X 2,5 ML + SIST APLIC
SANDOSTATIN LAR
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS
Cepa influenza tipo A (H1N1) + Cepa influenza tipo A (H3N2) + CEPA INFLUENZA TIPO B
VACINAS
VACINA INFLUENZA (SUBUNITÁRIA, INATIVADA)25351.285790/2009-44 12/2014
COMERCIAL 1.0068.1067.001-6 12 Meses
SUS INJ CT 1 SER PREENC VD INC X 0,5 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
COMERCIAL 1.0068.1067.002-4 12 Meses
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD INC X 0,5 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
COMERCIAL 1.0068.1067.003-2 12 Meses
SUS INJ CT 1 SER PREENC VD INC X 0,25 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
COMERCIAL 1.0068.1067.004-0 12 Meses
SUS INJ CT 10 SER PREENC VD INC X 0,25 ML
Não informado
1518 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA
NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 1.01766-2
INSULINA DEGLUDECA
ANTIDIABETICOS
TRESIBA 25351.136532/2012-41 02/2019
COMERCIAL 1.1766.0029.001-1 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.002-8 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.003-6 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 10 CARP VD INC X 3 ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.004-4 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.005-2 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.006-0 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 3 CARP VD INC X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.007-9 30 Meses
100 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.008-7 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.009-5 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.010-9 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 3 CARP VD INC X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0029.011-7 30 Meses
200 U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH)

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/autenticidade.html, pelo código 10102014021700240

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 2001 e 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
INSULINA ASPARTE
ANTIDIABETICOS
RYZODEG 25351.142351/2012-27 02/2019
COMERCIAL 1.1766.0030.001-5 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3ML X SIST APLIC PLAST (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.002-3 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3ML X 5 SIST APLIC PLAST (FLEXTOUCH)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.003-1 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.004-1 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
COMERCIAL 1.1766.0030.005-8 30 Meses
100 U/ML (70/30) SOL INJ CT 10 CARP VD INC X 3ML (PENFILL)
Não informado
1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO
OPEM REPRESENTAÇÃO IMPORTADORA EXPORTADORA E DISTRIBUIDORA LTDA 1.02748-7
SULFATO DE POLIMIXINA B
ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES
BEDFORDPOLY - B 25351.001622/00-98 11/2015
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2748.0011.001-5 36 Meses
500.000 UI PO LIOF CT FA VD INC
BEDFORDPOLY - B
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2748.0011.002-3 36 Meses
500.000 UI PO LIOF CT 10 FA VD INC
BEDFORDPOLY-B
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. 1.00100-4
TRASTUZUMABE
ANTINEOPLASICO
HERCEPTIN 25000.023353/99-12 09/2014
RESTRITO A HOSPITAIS 1.0100.0552.001-3 48 Meses
440 MG PO LIOF CT FA VD INC + DIL FA VD INC X 20 ML
Não informado
10406 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO DILUENTE
ROYTON QUÍMICA FARMACÊUTICA LTDA 1.00408-1
ACIDO ACETILSALICILICO
ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
ANTIFEBRIN 25001.013019/83 11/2013
COMERCIAL 1.0408.0015.001-4 24 Meses
100 MG COM CT ENV KRAFT X 200
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
COMERCIAL 1.0408.0015.003-0 24 Meses
500 MG COM CT ENV KRAFT X 200
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
ANTIFEBRIN 25001.013019/83 11/2013
COMERCIAL 1.0408.0015.005-1 24 Meses
500 MG COM CT ENV KRAFT X 100
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
ACIDO ACETILSALICILICO
ANALGESICOS NAO NARCOTICOS
ANTIFEBRIN 25001.013019/83 11/2013
COMERCIAL 1.0408.0015.006-8 24 Meses
500 MG COM CT ENV KRAFT X 250
ANTIFEBRIN
10066 SIMILARES - CADUCIDADE DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 1.00047-2
LOSARTANA POTÁSSICA + HIDROCLOROTIAZIDA
ANTI-HIPERTENSIVOS
Referência - HYZAAR 25351.677129/2011-97 02/2019
COMERCIAL 1.0047.0528.001-0 24 Meses
50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30
Não informado
COMERCIAL 1.0047.0528.002-9 24 Meses
50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60
Não informado
155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO
SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA 1.01300-3
OXIMETOLONA
OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM NO SANGUE E HEMATOPOIESE
HEMOGENIN 25992.000561/70 01/2015
COMERCIAL 1.1300.0219.002-1 36 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 10
Não informado
10250 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.1300.0219.003-5 36 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 20
Não informado
10250 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A 1.00372-4
ATORVASTATINA CÁLCICA
ANTILIPEMICOS
Referência - CITALOR 25351.020047/2012-89 02/2019
COMERCIAL 1.0372.0230.021-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.022-0 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.023-9 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.024-7 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.025-5 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.026-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.027-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.028-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.029-8 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.030-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.031-1 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.032-8 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.033-6 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.034-4 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.035-2 24 Meses
40 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.036-0 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 10
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.037-9 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.038-7 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 40
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.039-5 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 60
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
COMERCIAL 1.0372.0230.040-9 24 Meses
80 MG COM REV CT BL AL/AL X 90
ATEROMA
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A 1.00497-7
ÓLEO DE CADE + IODO + ÁCIDO SALICÍLICO
ANTISSEPTICO
HEBRIN 25000.012782/99-37 04/2014
COMERCIAL 1.0497.1154.001-0 24 Meses
SOL TOP CT FR VD AMB X 30 ML
HEBRIN
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
ACETILCISTEÍNA
EXPECTORANTES BALSAMICOS E MUCOLITICO
FLUCISTEIN 25000.026053/97-23 04/2014
COMERCIAL 1.0497.1149.009-9 24 Meses
40 MG/G GRAN CT 15 ENV AL POLIET X 5 G
Não informado
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
DIPROPIONATO DE BETAMETASONA + GENTAMICINA
GLICOCORTICOIDES TOPICOS - ASSOCIACAO MEDICAMENTOSA
POMAX 25000.034226/98-86 06/2014
COMERCIAL 1.0497.1160.001-3 24 Meses
0,5 MG + 1 MG CREM DERM CT BG AL X 30 G
POMAX
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0497.1160.002-1 24 Meses
0,5 MG + 1 MG POM CT BG AL X 30 G
POMAX
10247 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
UNITED MEDICAL LTDA 1.02576-2
SUPRENZ
MODULADORES DO METABOLISMO E DA DIGESTAO
SUPRENZ 25351.438206/2013-89 02/2019
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2576.0023.001-7 24 Meses
10000 U CAPGEL OR CT FR VD AMB X 100
Não informado
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2576.0023.002-5 24 Meses
25000 U CAPGEL OR CT FR VD AMB X 100
Não informado
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO
RESTRITO A HOSPITAIS 1.2576.0023.003-3 24 Meses
20G MICROCOM REV OR CT FR VD AMB COL DOSADOK
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO
VALEANT FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 1.00575-6
METILSULFATO DE NEOSTIGMINA
ANTIMIASTENICOS E DESCURARIZANTES
PROSTIGMINE 25000.013848/99 06/2014
COMERCIAL 1.0575.0043.001-1 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0575.0043.002-1 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 3 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0575.0043.003-8 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
COMERCIAL 1.0575.0043.004-6 24 Meses
0,5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD INC X 1 ML
PROSTIGMINE
10251 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL COM PRAZO DE ANÁLISE
INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS
NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO - UF
NOME DO INSUMO NUMERO DO PROCESSO
ROTA
VENCIMENTO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
ASSUNTO DESCRIÇÃO
LIBBS FARMACÊUTICA LTDA 1.00033-3
METOTREXATO 25351.329651/2013-01
001
02/2019 15.0033.0175.002-5 18 Meses
10308 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS - CONCESSÃO DE REGISTRO

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico http://www.in.gov.br/autenticidade.html, pelo código 10102014021700240

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

0870109181 04/09/2018

ELI LILLY DO BRASIL LTDA 43940618000144
0879238181 06/09/2018
0879267184 06/09/2018

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
0885516181 10/09/2018

INSTITUTO BUTANTAN 61821344000156
0950766183 24/09/2018
1214906183 27/12/2018
1214918187 27/12/2018

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA 51780468000187
0962599182 28/09/2018
0914445185 18/09/2018

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA 02685377000157
0886078185 10/09/2018
0886082183 10/09/2018
1205318180 21/12/2018
1205414183 21/12/2018

MEDSTAR IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO EIRELI - 03.580.620/0001-35
1147212180 04/12/2018

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55
0990559186 10/10/2018

MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34
0959444182 01/10/2018

RESOLUÇÃO-RE Nº 476, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Substituta, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos, radiofármacos e de insumos farmacêuticos ativos, sob o nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do art. 51 da Lei nº. 9.784, de 1999.

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

LUCIANA CRISTINA AVERBECK PELLES

ANEXO

RAZÃO SOCIAL ASSUNTO DA PETIÇÃO DESISTIDA
NÚMERO DO PROCESSO EXPEDIENTE DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA
EXPEDIENTE DA PETIÇÃO DESISTIDA

CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento
25351.630905/2008-15 0103235/19-6 0319608/18-9

FUNDAÇÃO BAIANA DE PESQ. CIENTIFICA E DESENV. TECNOLOGICO, FORNECIMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS-BAHIAFARMA 10569 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)
25351.721893/2018-17 0155341/19-1 1009629/18-9
25351.721897/2018-97 0155464/19-6 1009633/18-7

RESOLUÇÃO-RE Nº 477, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Substituta, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) sob o nº de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação da análise da petição de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações válidas no link: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

Art. 5º Será considerada a data de revalidação do registro contada a partir do final da vigência do período de validade anterior, de modo que não há interrupção na regularidade do registro.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LUCIANA CRISTINA AVERBECK PELLES

ANEXO

RAZÃO SOCIAL
NOME DO PRODUTO VALIDADE DO REGISTRO
NÚMERO DO PROCESSO NÚMERO DO EXPEDIENTE

BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA - 08.002.360/0001-34
Naglazyme 02/2024
25351.400371/2008-02 0350229/18-5

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57
Fasturtec 02/2024
25351.510272/2006-68 0428601/18-4
EUVAX B 02/2024
25351.295697/2008-01 0486912/18-5

BLAU FARMACÊUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60
Enoxalow 02/2024
25351.367708/2005-10 0572905/18-0

NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55
TRESIBA 02/2024
25351.136532/2012-41 0603847/18-6

LABORATÓRIOS FERRING LTDA - 74.232.034/0001-48
MENOGON 02/2024
25000.004618/98-57 0783459/18-4

RESOLUÇÃO-RE Nº 511, DE 22 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Substituta, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

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

LUCIANA CRISTINA AVERBECK PELLES

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA 53452157000114
dicloridrato de sapropterina
KUVAN 25351.594735/2016-07 01/2021
10942 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVO FABRICANTE DO IFA 0188089/18-6
1.5189.0003.001-1 36 Meses
100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30
1.5189.0003.002-1 36 Meses
100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 120

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA 61230314000175
ácido zoledrônico monoidratado
TEORO 25351.802984/2018-44 02/2024
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR 1127567/18-7
1.0033.0204.001-3 24 Meses
0,05 MG/ML SOL INFUS CT FA PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 92265552000140
IBUPROFENO
BUPROVIL 25025.022547/2002-00 06/2021
1979 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO JÁ REGISTRADA NO PAÍS 1033015/15-1
1.1819.0061.035-0 24 Meses
100 MG/ML SUS OR CT FR GOT PLAS OPC X 20 ML

GERÊNCIA-GERAL DE REGISTRO E FISCALIZAÇÃO DE PRODUTOS FUMÍGENOS DERIVADOS OU NÃO DO TABACO

RESOLUÇÃO-RE Nº 498, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2019

A Gerente-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco, no uso das atribuições que lhe confere o art. 162, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, e tendo em vista o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 226, de 30 de abril de 2018, resolve:

Art.1º Deferir as petições relativas a produtos fumígenos derivados do tabaco, conforme anexo, em cumprimento à Decisão Liminar concedida pela 1ª Vara - SJ/DF, no Processo 1009944-96.2018.4.01.3400.

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

PATRÍCIA FRANCISCO BRANCO

ANEXO

BLUE TRADE IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA
CNPJ: 27.839.998/0001-79
Marca: ZOMO MELON (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823853/2018-09
Expediente: 1159261/18-3
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO MAGIC FLORIPA (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823883/2018-15
Expediente: 1159282/18-6
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO TEQUILA (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823886/2018-41
Expediente: 1159286/18-9
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO STRAWBERRY CREAMY (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.698617/2018-30
Expediente: 0974189/18-5
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO TROPICAL AMAZON (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.711835/2018-77
Expediente: 0994381/18-1
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO BLUE CARIBBEAN (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823819/2018-26
Expediente: 1159276/18-1
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO MINT (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823858/2018-23
Expediente: 1159268/18-1
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO HOLLYSTAR (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823820/2018-51
Expediente: 1159278/18-8
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO MACHU PICHU (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.823994/2018-13
Expediente: 1159452/18-7
Assunto: 6001 - Registro de Produto Fumígeno Derivado do Tabaco
Marca: ZOMO STRONG RED (fumo para narguilé) - embalagem primária tipo caixa para 50g e embalagem secundária tipo caixa para 10 embalagens de 50g.
Processo: 25351.711830/2018-44
Expediente: 0994375/18-7

novo nordisk

Esclarecimento – Novos prazos de validade de registro RDC 317/2019

A Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda., inscrita no C.N.P.J. sob nº 82.277.955/0001-55, vem através deste esclarecer que devido à publicação da RDC nº 317/2019, em DOU de 23/10/2019, que dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos e dá outras providências, o prazo de vigência de registro foi estendido de 5 para 10 anos, a partir de 21/01/2020.

Desta forma, apresentamos a seguir a validade do registro atualizada conforme esta regulamentação:

Produto	Validade do registro
Tresiba	02/2029

Informamos que as validades de registros foram automaticamente atualizadas no website da ANVISA (Datavisa), sem que uma nova publicação de Renovação/Revalidação de Registro em D.O.U. tenha sido realizada com o novo prazo. O novo prazo de validade de registro acima mencionado pode ser verificado no Datavisa.

Estamos à disposição para eventuais esclarecimentos,

Sonia Gu

Sonia Gu
Coordenadora de Assuntos Regulatórios

Sonia Gu
Coordenadora de Assuntos Regulatórios
CPF: 365.129.338-69
Novo Nordisk Farm. do Brasil Ltda

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TRESIBA

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	82.277.955/0001-55	**Autorização**	1.01.766-2
Processo	25351.136532/2012-41	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	17/02/2014
Nome Comercial	TRESIBA	**Registro**	117660029	**Vencimento do registro**	02/2029
Princípio Ativo	insulina degludeca			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			**ATC**	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	-			**Bulário Eletrônico**	Acesse aqui
Rotulagem					

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290011	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
2	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290028	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
3	100 U/ML SOL INJ CT 10 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290036	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
4	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290044	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
5	100 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290052	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

6	100 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290060	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
7	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290079	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
8	200 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290087	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
9	200 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290095	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
10	200 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290109	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses
11	200 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) **ATIVA**	1176600290117	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL
insulina degludeca

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL
insulina degludeca

APRESENTAÇÕES
Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL - embalagens com 1 ou 5 sistema(s) de aplicação preenchido(s), cada um com 3 mL de solução injetável de insulina degludeca.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO
1 mL de solução contém:
insulina degludeca ..... 100 U
(equivalente a 3,66 mg de insulina degludeca).
Excipientes: glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.
Cada sistema de aplicação preenchido de Tresiba® FlexTouch® contém 3 mL equivalente a 300 U. Uma unidade (U) de insulina degludeca corresponde a uma unidade internacional (UI).

O sistema de aplicação preenchido pode fornecer uma dose máxima de 80 unidades em uma única injeção com incrementos de dose de 1 unidade.
A insulina degludeca é produzida por tecnologia do DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tresiba® (insulina degludeca) é indicado para o tratamento do diabetes *mellitus* em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano.
Tresiba® pode ser usado em combinação com antidiabéticos orais, assim como com outras insulinas de ação rápida ou ultrarrápida.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Tresiba® pode ser utilizado isoladamente, em combinação com antidiabéticos orais, agonistas de receptores de GLP-1 e insulina bolus.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, Tresiba® sempre deve ser administrado em combinação com insulina rápida ou ultrarrápida

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Foram realizados 11 estudos clínicos, *treat to target* (com tratamento para meta glicêmica estabelecida), multinacionais, abertos, controlados, randomizados, paralelos, com duração de 26 ou 52 semanas, expondo 4275 pacientes à insulina degludeca (1102 com diabetes *mellitus* tipo 1 e 3173 com diabetes *mellitus* tipo 2).
Nos estudos clínicos abertos, o efeito de Tresiba® foi testado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (Tabela 1), em pacientes sem tratamento prévio com insulina (iniciação de insulina em diabetes *mellitus* tipo 2, Tabela 2) e em pacientes que já utilizavam insulina anteriormente (intensificação com insulina no diabetes *mellitus* tipo 2, Tabela 3) com tempo de dosagem fixo e flexível (Tabela 4). A redução da $HbA1_c$ do início ao final do estudo foi confirmada como não inferior em todos os estudos contra todos os comparadores (insulina detemir e insulina glargina (100 U/mL)). Enquanto as melhorias na HbA1c foram não inferiores em comparação com outras insulinas, Tresiba® foi superior na redução da HbA1c em comparação a sitagliptina (tabela 3) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Em uma meta-análise prospectivamente planejada com sete estudos abertos *treat to target*, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, Tresiba® foi superior em termos de menor número de episódios de hipoglicemia confirmada relacionados ao tratamento (impulsionados por um benefício no diabetes *mellitus* tipo 2, vide Tabela 5) e episódios hipoglicêmicos noturnos confirmados comparado com a insulina glargina (100 U/mL) . A redução na hipoglicemia foi alcançada em um nível médio mais baixo de GPJ (glicose plasmática de jejum) com Tresiba® quando comparado com insulina glargina.[1,2,3,4,6,8,9]

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Tabela 1 Resultados de estudos clínicos abertos em diabetes *mellitus* tipo 1

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba®[1]	**insulina glargina (100 U/mL)[1]**	**Tresiba® [1]**	**insulina detemir[1]**
N	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c}(%)				
Final do estudo	7,3	7,3	7,3	7,3
Variação média inicial	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0,01 [-0,14; 0,11]		-0,09 [-0,23; 0,05]	
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Final do estudo	7,8 (141,0)	8,3 (149,0)	7,3 (131,3)	8,9 (160,8)
Variação média inicial	-1,27 (-22,94)	-1,39 (-25,09)	-2,60 (-46,80)	-0,62 (-11,26)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0.33 [-1.03; 0.36] (-5.97 [-18.50; 6.56])		-1.66 [-2.37; -0.95] (-29.84 [-42.64; -17.05])	
Taxa de hipoglicemia / paciente / ano de exposição				
Hipoglicemia grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Hipoglicemia confirmada[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	1,07 [0,89; 1,28]		0,98 [0,80; 1,20]	
Hipoglicemia noturna confirmada[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,75 [0,59; 0,96]		0,66 [0,49; 0,88]	

[1]Uma vez ao dia + insulina asparte para cobrir as necessidades de insulina prandial.

[2]Hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol / L (56 mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Tabela 2 Resultados de estudos clínicos abertos com pacientes, sem uso prévio de insulina, com diabetes *mellitus* tipo 2 (iniciação com insulina)

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba®[1]	**insulina glargina (100 U/mL)[1]**	**Tresiba® (200 unidades/mL)[1]**	**insulina glargina (100 U/mL) [1]**
N	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c} (%)				
Final do estudo	7,1	7,0	7,0	6,9
Variação média	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,09 [-0,04; 0,22]		0,04 [-0,11; 0,19]	
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Final do estudo	5,9 (106,2)	6,4 (114,7)	5,9 (105,7)	6,3 (113,1)
Variação média	-3,76 (-67,75)	-3,30 (-59,45)	-3,70 (-66,74)	-3,38 (-60,90)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0.43 [-0.74; -0.13] (-7.83 [-13.34; -2.31])		-0.42 [-0.78; -0.06] (-7.59 [-14.09; -1.09])	
Taxa de hipoglicemia (paciente / ano de exposição)				
Hipoglicemia grave	0	0,02	0	0
Hipoglicemia confirmada[2]	1,52	1,85	1,22	1,42
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,82 [0,64; 1,04]		0,86 [0,58; 1,28]	
Hipoglicemia noturna confirmada[2]	0,25	0,39	0,18	0,28
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,64 [0,42; 0,98]		0,64 [0,30; 1,37]	

[1]uma vez ao dia + metformina ± inibidor da DPP-4

[2]Hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol/L (56 mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Tabela 3 Resultados de estudos clínicos abertos em diabetes *mellitus* tipo 2: esquerda – pacientes que já utilizavam insulina, direita – pacientes sem uso prévio de insulina.

	52 semanas de tratamento, com uso prévio de insulina.		26 semanas de tratamento, sem uso prévio de insulina.	
	Tresiba® [1]	**insulina glargina (100 U/mL) [1]**	**Tresiba® [2]**	**Sitagliptina [2]**
N	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c} (%)				
Final do estudo	7,1	7,1	7,2	7,7
Variação média	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,08 [-0,05; 0,21]		-0,43 [-0,61; -0,24]	
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Final do estudo	6,8 (121,7)	7,1 (127,3)	6,2 (111,6)	8,5 (153,7)
Variação média	-2,44 (-43,95)	-2,14 (-38,55)	-3,22 (-57,99)	-1,39 (-25,09)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0.29 [-0.65; 0.06] (-5.24 [-11.62; 1.14])		-2.17 [-2.59; -1.74] (-39.07 [-46.75; -31.39])	
Taxa de hipoglicemia (paciente / ano de exposição)				
Hipoglicemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Hipoglicemia confirmada[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,82 [0,69; 0,99]		3,81 [2,40; 6,05]	
Hipoglicemia noturna confirmada[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,75 [0,58; 0,99]		1,93 [0,90 4,10]	

[1]Uma vez ao dia + insulina asparte para cobrir as necessidades de insulina prandial ± metformina ± pioglitazona

[2] Uma vez ao dia ± metformina sulfonilureia (SU) / glinida ± pioglitazona

[3]A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol/L (56mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Tabela 4 Resultados de estudo clínico aberto em diabetes *mellitus* tipo 2 com esquema flexível de dose

26 semanas de tratamento			
	Tresiba®[1]	**Tresiba® (Flex)[2]**	**insulina glargina (100 U/mL) [3]**
N	**228**	**229**	**230**
HbA_{1c} (%)			
Final do estudo	7,3	7,2	7,1
Variação média	-1,07	-1,28	-1,26
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		0,04 [-0,12; 0,20]	
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	-0,13 [-0,29; 0,03]		
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)			
Final do estudo	5,8 (104,5)	5,8 (105,3)	6,2 (112,1)
Variação média	-2,91 (-52,43)	-3,15 (-56,82)	-2,78 (-50,11)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		-0,42 [-0,82; -0,02] (-7,53 [-14,72; -0,35])	
Diferença estimada entre os tratamentos[5] (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95%IC]	0.05 [-0.45; -0.35] (-0.88 [-8.07; 6.32])		
Taxa de hipoglicemia (paciente / ano de exposição)			
Hipoglicemia grave	0,02	0,02	0,02
Hipoglicemia confirmada[4]	3,63	3,64	3,48
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		1,03 [0,75; 1,40]	
Diferença estimada entre os tratamentos [6] (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	1,10 [0,79; 1,52]		
Hipoglicemia noturna confirmada[4]	0,56	0,63	0,75
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		0,77 [0,44; 1,35]	
Diferença estimada entre os tratamentos[6] (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	1,18 [0,66; 2,12]		

[1]Uma vez ao dia (com refeição principal da noite) + um ou dois dos seguintes ADOs (antidiabéticos orais): SU, metformina ou inibidor da DPP-4

[2] Esquema de dose flexível uma vez por dia (intervalos de aproximadamente 8–40 horas entre as doses) + um ou dois dos seguintes antidiabéticos orais SU; metformina ou inibidor da DPP-4

[3] Uma vez ao dia + um ou dois dos seguintes agentes antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor da DPP-4

[4]Hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol/L (56mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.

[5]A diferença é para Tresiba® Flex – Tresiba

[6]A razão é para Tresiba® Flex / Tresiba.

Tabela 5 Desfechos da meta-análise de hipoglicemia

	Hipoglicemia confirmada[a]	
Razão estimada de tratamento (insulina degludeca/ insulina glargina)	Total	Noturna
Diabetes *mellitus* tipo 1 + tipo 2 (agrupados)	0,91*	0,74*
Período de manutenção[b]	0,84*	0,68*
Idosos ≥ 65 anos	0,82	0,65*
Diabetes *mellitus* tipo 1	1,10	0,83
Período de manutenção[b]	1,02	0,75*
Diabetes *mellitus* tipo 2	0,83*	0,68*
Período de manutenção[b]	0,75*	0,62*
Terapia basal isolada em pacientes sem uso prévio de insulina	0,83*	0,64*

*estatisticamente significante;

[a]Hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia < 3.1mmol/L (56 mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6h da manhã.

[b]episódios a partir da 16 ° semana;

Não há desenvolvimento clínico relevante de anticorpos anti-insulina após tratamento de longo prazo com Tresiba®.

Em um estudo clínico de 104 semanas, 57% dos pacientes com diabetes tipo 2 tratados com Tresiba® (insulina degludeca) em combinação com metformina atingiu o alvo de HbA1c <7,0%, e os pacientes remanescentes continuaram em um estudo clínico aberto de 26 semanas e foram randomizados para adicionar ao tratamento liraglutida ou uma única dose de insulina asparte (na refeição principal). No braço de insulina degludeca + liraglutida, a dose de insulina foi reduzida em 20%, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia. A adição de liraglutida resultou em uma redução estatisticamente maior da HbA1c (-0,73% para liraglutida vs -0,40% para o comparador, médias estimadas) e peso corporal (-3,03 vs 0,72 kg, médias estimadas). A taxa de episódios hipoglicêmicos (paciente/ano de exposição) foi estatisticamente e significativamente inferior ao adicionar liraglutida em comparação com a adição de uma única dose de insulina asparte (1,0 vs 8,15; razão: 0,13; IC 95%: 0,08-0,21).

Além disso, dois estudos controlados, duplo-cegos, randomizados, cruzados, *treat-to-target* de 64 semanas foram realizados em pacientes com pelo menos um fator de risco para hipoglicemia e com diabetes *mellitus* tipo 1 (501 pacientes) ou diabetes *mellitus* tipo 2 (721 pacientes).
Os pacientes foram randomizados para Tresiba® ou insulina glargina (100 U/mL) seguido de troca entre os tratamentos . Os estudos avaliaram a taxa de hipoglicemia após o tratamento com Tresiba em comparação com a insulina glargina (100 U/mL) (ver Tabela 6)[13,14]

Tabela 6: Resultados dos estudos clínicos duplo-cegos e *cross-over* no diabetes *mellitus* tipo 1 e no diabetes *mellitus* tipo 2

	Diabetes *mellitus* tipo 1		Diabetes *mellitus* tipo 2	
	Tresiba®[1]	Insulina glagina (100 U/mL)[1]	Tresiba®[2]	Insulina glagina (100 U/mL)[2]
N	501		721	
HbA_1c (%)				
Início do Tratamento	7.6		7.6	
Final do Tratamento	6.9	6.9	7.1	7.0
Glicemia de Jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Início do Tratamento	9.4 (169.3)		7.6 (136.9)	
Final do Tratamento	7.5 (135.1)	8.4 (151.3)	6.0 (108.1)	6.1 (109.9)
Taxa de Hipoglicemia Grave[3]				
Período de	0.69	0.92	0.05	0.09

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

manutenção[4]	Razão: 0,65 [0.48; 0.89]		Razão: 0.54 [0.21; 1.42]	
Taxa de Hipoglicemia sintomática grave ou confirmada por GP[3,5]				
Período de manutenção[4]	22.01	24.63	1.86	2.65
	Razão: 0.89 [0.85; 0.94]		Razão: 0.70 [0.61; 0.80]	
Taxa de Hipoglicemia noturna sintomática grave ou confirmada por GP[3,5]				
Período de manutenção[4]	2.77	4.29	0.55	0.94
	Razão: 0.64 [0.56; 0.73]		Razão: 0.58 [0.46; 0.74]	

[1]Uma vez por dia + insulina asparte para cobrir as necessidades de insulina prandial
[2] Uma vez ao dia ± ADOs (qualquer combinação de metformina, inibidor da DPP-4, inibidor da alfa-glicosidase, tiazolidinedionas e inibidor do SGLT-2(cotransportador 2 da glicose sódica)
[3] Por paciente/ano de exposição
[4] Episódios a partir da 16° semana em cada período de tratamento
[5] Hipoglicemia sintomática confirmada foi definida como episódios confirmados de GP (glicose plasmática) inferior a 3,1 mmol/L (56 mg/dL), com sintomas consistentes com hipoglicemia. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e as 6 horas da manhã.

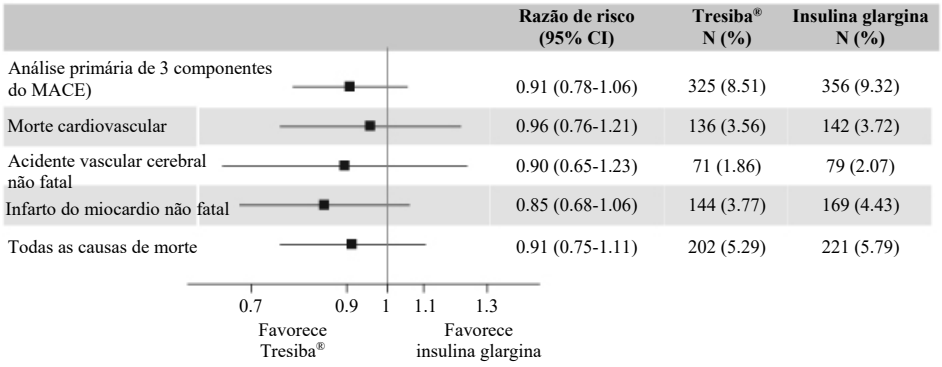
O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001. Sua autenticidade 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Avaliação cardiovascular

DEVOTE foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, evento-dirigido, conduzido com uma duração média de 2 anos, que comparou a segurança cardiovascular de Tresiba versus insulina glargina (100 U/mL) em 7.637 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e alto risco de eventos cardiovasculares.[12]

A análise primária foi o tempo transcorrido da randomização até a primeira ocorrência de um evento cardiovascular maior de 3 componentes do MACE, definido como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O estudo foi projetado como um estudo de não inferioridade, para excluir uma margem superior de risco pré-especificado de 1,3 para a razão de risco (HR) de MACE comparando Tresiba® com insulina glargina. A segurança cardiovascular de Tresiba® em comparação com a insulina glargina foi confirmada (HR: 0.91 [0,78; 1.06]) (Figura 1) Os resultados das análises de subgrupos (por exemplo, sexo, duração do diabetes, grupo de risco CV e regime de insulina anterior) foram semelhantes à análise primária.

Figura 1: Análise *forest plot* de 3 componentes do MACE e desfechos cardiovasculares individuais em DEVOTE.



N: Número de indivíduos com um primeiro evento confirmado por EAC durante o estudo.

%: porcentagem de indivíduos com um primeiro evento confirmado por EAC em relação ao número de indivíduos randomizados.

EAC: Comitê de adjudicação de eventos.

CV: Cardiovascular.

IC: Intervalo de confiança de 95%.

No início do estudo, a HbA1c foi de 8,4% em ambos os grupos de tratamento e após 2 anos reduziu para 7,5%, tanto com Tresiba® quanto com insulina glargina.

Tresiba® foi superiror em comparação com a insulina glargina em termos de menor taxa de eventos hipoglicêmicos graves e menor proposção de insdivíduos com hipoglicemia grave. A taxa de hipoglicemia grave noturna foi significativamente menor para Tresiba® em comparação com a insulina glargina (Tabela 7).

Tabela 7: Resultados do DEVOTE

	Tresiba®[1]	**Insulina glargina (100 U/mL)[1]**
N	3.818	3.819
Taxa de hipoglicemia (por 100 pacientes/anos de observação)		
Grave	3,70	6,25
	Razão da taxa: 0,60 [0.48; 0,76]	
Grave Noturna[2]	0,65	1,40
	Razão da taxa: 0,47 [0,31; 0,73]	
Proporções de pacientes com hipoglicemia (porcentagem de pacientes)		
Grave	4,9	6,6
	Probabilidade: 0.73 [0.60; 0.89]	
[1]Em adição à terapia padrão de cuidados para diabetes e doenças cardiovasculares		

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

[2]Hipoglicemia noturna grave foi definida como aquela que ocorreu entre meia-noite e 6 horas da manhã.

População pediátrica[10]

A eficácia e segurança de Tresiba® foram estudadas em um estudo clínico randomizado controlado 1:1, em crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1, por um período de 26 semanas (n = 350), seguido por um período de extensão de 26 semanas (n = 280). O braço de pacientes com Tresiba® incluiu 43 crianças com idade entre 1-5 anos, 70 crianças com idade entre 6-11 anos e 61 adolescentes com idades entre 12-17 anos. Tresiba® administrado uma vez por dia mostrou uma redução similar em $HbA1_c$ na semana 52 e maior redução na GPJ do início do estudoem relação ao comparador insulina detemir administrado uma vez ou duas vezes por dia. Isto foi atingido com 30% de doses diária a menos de Tresiba® em comparação com a insulina detemir. As taxas (eventos por paciente/ano de exposição) de hipoglicemia grave (definição ISPAD; 0,51 vs 0,33), hipoglicemia confirmada (57,71 vs 54,05) e hipoglicemia noturna confirmada (6,03 vs 7,60) foram comparáveis com Tresiba® *versus* a insulina detemir. Em ambos os braços de tratamento, crianças com idade entre 6-11 anos tiveram uma taxa numericamente mais elevada de hipoglicemia confirmada que nos outros grupos etários. Foi observada uma taxa elevada de hipoglicemia grave em crianças de 6 a 11 anos no braço Tresiba®. A taxa de episódios hiperglicêmicos com cetose foi significativamente menor para Tresiba® *versus* a insulina detemir, 0,68 e 1,09, respectivamente. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica não indicam diferenças com a experiência da população geral de diabetes. Desenvolvimento de anticorpos foi esparso e não tiveram impacto clínico. Dados de eficácia e segurança para pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram extrapolados a partir de dados de pacientes adolescentes e adultos com diabetes *mellitus* tipo 1 e pacientes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2. Os resultados suportam o uso de Tresiba® em pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Referências:

1. Garber A., et al.. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379 (9825): 1498-507.

2. The BEGIN™ Once Long Trial: Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes in a 1-year, phase 3, randomised, parallel-group, multinational, treat-to-target trial. Diabetes Care 2012; 35 (12): 2464-2471

3. Gough S., et al.. Low-Volume Insulin Degludec 200 units/mL Once Daily Improves Glycemic Control Similar to Insulin Glargine With a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. Diabetes care; 36 (9): 2536-2542

4. Meneghini L., et al.The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in people with type 2 diabetes. Diabetes care 2013; 36 (4): 858-864

5. Philis-Tsimikas A., et al.Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. Diabetes, Obesity and Metabolism; 15 (8): 760–766

6. Bode B., et al. Insulin Degludec Improves Glycemic Control with Lower Nocturnal Hypoglycemia Risk than Insulin Glargine in Basal-Bolus Treatment with Mealtime Insulin Aspart in Type 1 Diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year Results. Diabetic Medicine 2013; 30 (11) 1293-7

7. Davies M., et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014. 16(10):922-930

8. Mathieu C., et al Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension.. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2013; 98 (3): 1154-62

9. Ratner R., et al Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 15 (2): 175-84

10. Thlanage N. et al - Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2015. 16(3): 164-176

11. Mathieu C., et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). Diabetes, Obesity and Metabolism 2014; 16 (7): 636-44

12. Marso SP et al - Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. Jun.2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692

13. Lane W et al Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. JAMA. 2017;318(1):33-44.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

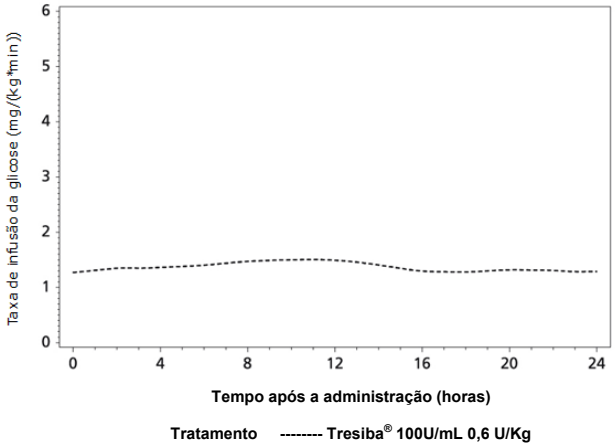
14. Wysham C et al - Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA. 2017;318(1):45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
A insulina degludeca liga-se especificamente ao receptor de insulina humana resultando nos mesmos efeitos farmacológicos da insulina humana.
O efeito de diminuição da glicemia pela insulina degludeca é causado pela absorção facilitada da glicose após a ligação da insulina aos receptores nos músculos e nas células adiposas e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado.

Efeitos farmacodinâmicos
Tresiba® é uma insulina basal de ação ultralonga que forma multi-hexâmeros solúveis após a aplicação subcutânea, resultando em um depósito do qual a insulina degludeca é contínua e lentamente absorvida na circulação levando a um efeito hipoglicemiante linear e estável (vide figura 2). Durante um período de 24 horas com uma dose diária de tratamento, o efeito hipoglicemiante de Tresiba®, em contraste com a insulina glargina, foi uniformemente distribuído entre o primeiro e o segundo período de 12 horas ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,Estado\ de\ Equilíbrio}$/ $AUC_{GIR,total,Estado\ de\ Equilíbrio}$ = 0,5).

Figura 2 Perfil médio de infusão de glicose com insulina degludeca (em estado de equilíbrio) em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2.



A duração da ação de Tresiba® é maior do que 42 horas dentro da faixa de dose terapêutica.

O estado de equilíbrio é alcançado após 2-3 dias das administrações das doses.

A ação de redução de glicemia da insulina degludeca no estado de equilíbrio mostrou variabilidade diária quatro vezes menor em termos de coeficientes de variação (CV) para o efeito hipoglicemiante durante 0-24 horas ($AUC_{GIR,\tau,\ Estado\ de\ Equilíbrio}$) e 2-24 horas ($AUC_{GIR2\text{-}24h,\ Estado\ de\ Equilíbrio}$), em comparação com a insulina glargina (vide Tabela 8).

Tabela 8 Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante de Tresiba® e insulina glargina no estado de equilíbrio em portadores de diabetes *mellitus* tipo 1.

	Insulina degludeca (N=26) (CV%)	Insulina glargina (100 unidades/mL) (N=27) (CV%)
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante durante um intervalo de dose ($AUC_{GIR,\tau,\ Estado\ de\ Equilíbrio}$)	20	82
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante de 2 a 24 horas ($AUC_{GIR2\text{-}24h,\ Estado\ de\ Equilíbrio}$)	22	92

CV: coeficiente de variação intra-indivíduo em %

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

$AUC_{GIR,2-24h}$: efeito metabólico nas últimas 22 horas após a administração da dose (ou seja, não influenciado pela insulina intravenosa durante o período do clamp glicêmico).

O efeito hipoglicemiante total da insulina degludeca aumenta linearmente com o aumento da dose.
O efeito hipoglicemiante total é comparável para Tresiba® 100 U/mL e 200 U/mL, quando administrados na mesma dose dos dois produtos.
Não há diferença clinicamente relevante na farmacodinâmica de Tresiba® entre indivíduos adultos jovens e idosos.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção
. Após a administração subcutânea, multi-hexâmeros solúveis e estáveis são formados criando um depósito de insulina no tecido subcutâneo. Os monômeros de insulina degludeca gradualmente separam-se dos multi-hexâmeros resultando em uma liberação lenta e contínua de insulina degludeca na circulação.

As concentrações séricas no estado de equilíbrio são alcançadas após 2-3 dias das administrações das doses.

Durante um período de 24 horas com uma dose diária de tratamento, a exposição da insulina degludeca foi uniformemente distribuída entre o primeiro e o segundo período de 12 horas ($AUC_{Tresiba®,0-12h,estado\ de\ equilíbrio}$/ $AUC_{Tresiba®,Total,estado\ de\ equilíbrio}$ = 0,5).

Distribuição
A afinidade da insulina degludeca com a albumina sérica resulta em uma ligação às proteínas plasmáticas > 99% no plasma humano.

Metabolismo
A degradação da insulina degludeca é similar à da insulina humana; todos os metabólitos formados são inativos.

Eliminação
A meia-vida após a administração subcutânea é determinada pela taxa de absorção do tecido subcutâneo. A meia-vida da insulina degludeca é de aproximadamente 25 horas independente da dose.

Linearidade
A proporcionalidade da dose na exposição total é observada após a administração subcutânea dentro da faixa de dose terapêutica. Na comparação direta, requisitos para a bioequivalência são cumpridos para Tresiba® 100 U/mL e Tresiba® 200 U/mL (com base na $AUC_{Tresiba®,\tau,\ Estado\ de\ Equilíbrio}$ e $C_{max,\ Tresiba®,\ Estado\ de\ Equilíbrio}$).

Gênero
Não há diferença entre os gêneros nas propriedades farmacocinéticas de Tresiba®.

Idosos, raça. insuficiência renal ou hepática
Não há diferença na farmacocinética da insulina degludeca entre pacientes idosos, adultos e jovens, entre raças, ou entreindivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Crianças e adolescentes
As propriedades farmacocinéticas da insulina degludeca em crianças (1-11 anos) e adolescentes (12-18 anos) foram comparáveis no estado de equilíbrio àquelas observadas em adultos com diabetes *mellitus* tipo 1. A exposição total após uma única dose fixa foi maior em crianças/adolescentes do que em adultos com diabetes *mellitus* tipo 1.

Dados de segurança pré-clínicos
Os dados pré-clínicos não revelaram preocupações de segurança para os humanos com base em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva.
A taxa de mitogênese relativa à potência metabólica para insulina degludeca é comparável a da insulina humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados no item “Composição”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hipoglicemia
A omissão de uma refeição ou a realização de exercícios físicos vigorosos não planejados pode causar hipoglicemia.
Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina (vide itens “Reações Adversas”, “Superdose” e “Interações medicamentosas”).
Em crianças, deve-se tomar cuidado para que as doses de insulina (especialmente em regime basal-bolus) coincidam com a ingestão de alimentos e a realização de atividades físicas, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia.
Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se muito melhorado (por exemplo, pela terapia insulínica intensificada) podem apresentar alteração em seus sintomas habituais de alerta de hipoglicemia e devem ser orientados adequadamente. Os sintomas habituais de alerta de hipoglicemia podem desaparecer em pacientes que tenham diabetes há muito tempo.
Doenças concomitantes, especialmente as infecções e as condições febris, aumentam as necessidades de insulina do paciente.
Doenças concomitantes no fígado, rim ou doenças que afetam as glândulas adrenal, hipófise ou tireoide podem necessitar de alterações na dose de insulina.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Assim como com todas as insulinas basais, o efeito prolongado de Tresiba® pode retardar a recuperação de uma hipoglicemia.

Hiperglicemia
A administração de insulina de ação ultrarrápida é recomendada em situações de hiperglicemia grave.
Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento em pacientes que necessitam de insulina pode levar à hiperglicemia e, potencialmente, à cetoacidose diabética. Além disso, doenças concomitantes, especialmente infecções, podem levar à hiperglicemia e, assim, provocar uma maior necessidade de insulina.
Normalmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia se desenvolvem gradualmente ao longo de um período de horas ou dias. Eles incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca e avermelhada, boca seca e perda de apetite, bem como hálito cetônico. No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados podem levar eventualmente à cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Transferência a partir de outras insulinas
Transferir um paciente para outro tipo, marca, ou fabricante de insulina, deve ser feito sob supervisão médica e pode resultar na necessidade de mudança de dose.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

Uso concomitante de tiazolidinedionas e insulinas
Casos de insuficiência cardíaca foram relatados quando tiazolidinediona foi usada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Isto deve ser lembrado caso seja considerado o tratamento com tiazolidinediona associada à Tresiba® Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca, ganho de peso e edema. A tiazolidinediona deve ser interrompida se ocorrer qualquer sinal de agravamento ou piora da função cardíaca.

Distúrbio visual
A intensificação da insulinoterapia com melhora repentina do controle glicêmico pode estar associada com piora temporária da retinopatia diabética, enquanto a melhora no controle glicêmico em longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Prevenção de erro de medicação
Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo antes de cada injeção para evitar trocas acidentais com outras insulinas.
Pacientes devem verificar visualmente as unidades selecionadas no contador de dose da caneta. Por isso, a condição para o paciente auto administrar é que ele possa ler o contador de dose da caneta. Pacientes cegos ou com problema de visão devem ser instruídos a sempre solicitar ajuda de outra pessoa com boa visão e treinada no uso da caneta de insulina.

Para evitar erros de dosagem e potencial sobredosagem, os pacientes e profissionais de saúde nunca devem utilizar uma seringa para tirar o medicamento do carpule na caneta preenchida.
No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções descritas nas instruções de uso que acompanham esta bula.

Anticorpos anti-insulina
A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode levar à necessidade de ajuste da dose de insulina a fim de corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia.

Sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente "isento de sódio".

Crianças e adolescentes
Não há experiência clínica do uso da insulina degludeca em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade com diabetes *mellitus* do tipo 2. Os dados para adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram extrapolados.

Gravidez
Não há experiência clínica com a insulina degludeca em mulheres grávidas.
Estudos de reprodução animal não revelaram quaisquer diferenças entre a insulina degludeca e a insulina humana em relação à embriotoxicidade e teratogenicidade.
Em geral, recomenda-se o controle intensificado da glicemia e monitoramento cuidadoso em mulheres grávidas com diabetes e naquelas com intenção de engravidar. As necessidades de insulina normalmente diminuem no primeiro trimestre, e subsequentemente aumentam durante o segundo e terceiro trimestre. Após o parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores anteriores à gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Não há experiência clínica com insulina degludeca durante a amamentação. Em ratas, a insulina degludeca foi excretada no leite, a concentração no leite foi menor do que no plasma.
Não se sabe se a insulina degludeca é excretada no leite humano. Nenhum efeito metabólico da insulina degludeca é esperado no recém-nascido/bebê lactente.

Fertilidade
Estudos de reprodução animal com insulina degludeca não revelaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Este medicamento não tem, ou tem influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, a capacidade de concentração e reação do paciente pode ser prejudicada como resultado de uma hipoglicemia. Isto pode representar um risco em situações nas quais essas habilidades são de especial importância (por exemplo, ao dirigir veículos ou operar máquinas).
Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles cujos sinais de alerta da hipoglicemia estão ausentes ou reduzidos, ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Sabe-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir a necessidade de insulina:
Antidiabéticos orais, agonista do receptor do GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar a necessidade de insulina:
Contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônios de crescimento e danazol.

Os agentes beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.
Octreotida/ lanreotida podem aumentar ou diminuir a necessidade de insulina.
O álcool pode intensificar ou diminuir o efeito hipoglicêmico da insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Antes do uso: conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento do congelador. Não congelar.

Em uso ou carregados como reserva: armazenar em temperatura ambiente, abaixo de 30 °C ou sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C, por até 8 semanas.
Após aberto, Tresiba® deve ser mantido em temperatura ambiente, abaixo de 30 °C ou sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C, longe do calor direto e tampado para proteger da luz, por no máximo 8 semanas (56 dias).

Mantenha o sistema de aplicação tampado quando não estiver sendo usado para proteger da luz.
O prazo de validade é de 30 meses.

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

Características físicas e organolépticas
Tresiba® é uma solução neutra, límpida e incolor.

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

Transporte:
O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de Usar
Tresiba® é apenas para administração subcutânea e não deve ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode resultar em hipoglicemia grave.
Tresiba® não deve ser administrado por via intramuscular, uma vez que isto pode alterar sua absorção.
Tresiba® não deve ser usado em bombas de infusão de insulina.
Tresiba® não deve ser retirado do carpule da caneta preenchida por uma seringa, vide item 5 “Advertências e precauções”.
Tresiba® é administrado por via subcutânea com aplicação na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de aplicação devem sempre ser alternados dentro da mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Os pacientes devem ser instruídos a sempre usarem uma nova agulha. A reutilização de agulhas de insulina aumenta o risco de agulhas entupidas, o que pode causar sub ou superdosagem.

No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções de uso que acompanham esta bula. (vide item "Instruções de uso")

Precauções para Manuseio e Descarte
Tresiba® FlexTouch® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.
Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL dispensa de 1 a 80 unidades em incrementos de 1 unidade.
Tresiba® FlexTouch® é para uso individual. O sistema de aplicação não deve ser preenchido novamente.
Tresiba® não deve ser utilizado se a solução não apresentar aparência límpida e incolor.
Tresiba® que foi congelado não deve ser utilizado.

Uma nova agulha deve sempre ser utilizada antes de cada aplicação. Agulhas não devem ser reutilizadas. O paciente deve descartar a agulha após cada injeção.
No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções de uso que acompanham esta bula.
Para instruções detalhadas de utilização, consulte as instruções de uso que acompanham esta bula. (vide item "Instruções de uso")

Descarte:
O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.
Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Incompatibilidades
Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.
Substâncias adicionadas a Tresiba® podem causar degradação da insulina degludeca.
Tresiba® não deve ser adicionado a fluidos de infusão.

Posologia
Tresiba® é uma insulina basal de ação ultralonga para administração subcutânea uma vez ao dia a qualquer hora do dia, preferencialmente no mesmo horário todos os dias.
A potência dos análogos de insulina, incluindo a insulina degludeca, é expressa em unidades (U). Uma unidade (U) de insulina degludeca corresponde a 1 unidade internacional (UI) de insulina humana, 1 unidade de insulina glargina (100U/mL) ou 1 unidade de insulina detemir.

Diabetes tipo 2:
Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Tresiba® pode ser administrado isoladamente ou em combinação com antidiabéticos orais, agonista de receptor de GLP-1 e insulina bolus, vide item "Características farmacológicas".

Diabetes tipo 1:
No diabetes *mellitus* tipo 1, Tresiba® deve ser administrado, associado com insulina de ação rápida/ultrarrápida para cobrir as necessidades de insulina prandial.

A dose de Tresiba® deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. É recomendado otimizar o controle glicêmico pelo ajuste de dose de acordo com a glicemia de jejum.

O ajuste na dose pode ser necessário em pacientes que tiveram um aumento de suas atividades físicas, mudaram sua dieta habitual ou durante doenças concomitantes.

Início de Tresiba®:
Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, a dose diária inicial recomendada de Tresiba® é de 10 U, seguida por ajustes individuais da dose.

Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, Tresiba® deve ser usado uma vez ao dia, associado à insulina prandial com subsequentes ajustes individuais da dose.

Ajuste de dose em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 2

A dose pode ser ajustada de acordo com as seguintes orientações de titulação:

Média de 3 medições consecutivas de glicose no plasma auto-monitorada em jejum (mg / dL)	Ajuste da dose (unidades)
<56	-4
56-69	-2
70-89	0

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

90-125	**+2**
= ou >126	**+4**

O objetivo acima (70-89 mg/dL) para a média de três medições consecutivas de glicose no plasma auto-monitorada em jejum é proveniente do programa de ensaios clínicos e deve ser individualizado de acordo com as características do paciente.

Transferência a partir de outras insulinas

A monitoração cuidadosa da glicemia é recomendada durante a transferência e nas semanas seguintes. Poderá ser necessário o ajuste da dose e do horário da insulina rápida / ultrarrápida, ou de outros tratamentos antidiabéticos concomitantes.

Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em tratamento com insulina basal uma vez ao dia, basal-bolus, pré-mistura, ou self-mix, a mudança da insulina basal para Tresiba® pode ser feita unidade por unidade baseado na dose da insulina basal anterior seguido por ajustes de dose individual.

Uma redução de dose de 20% com base na dose anterior de insulina basal, seguida de ajustes de dosagem individuais, deve ser considerada na:

- transferência para Tresiba® a partir de insulina basal duas vezes por dia;
- transferência para Tresiba® a partir de insulina glargina (300 unidades/mL)

Para os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, uma redução de 20% da dose baseado na dose da insulina basal prévia, ou componente basal de um regime de infusão contínua de insulina subcutânea, deve ser considerada com subsequentes ajustes de dose individual, de acordo com a resposta glicêmica.

Uso de Tresiba® em combinação com agonistas do receptor de GLP-1 em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2

Quando adicionado Tresiba® a agonistas do receptor de GLP-1, a dose diária inicial recomendada é de 10 unidades, seguido de ajustes de dose individual.

Quando agonistas do receptor de GLP-1 são adicionados à Tresiba®, é recomendado reduzir em 20% a dose de Tresiba® para minimizar o risco de hipoglicemia. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente.

Flexibilidade do horário de aplicação

Em ocasiões em que a administração na mesma hora do dia não é possível, Tresiba® permite flexibilidade no horário da administração da insulina. (Vide item 3 "Características farmacológicas") O intervalo mínimo entre duas doses de Tresiba® deve ser de 8 horas. Não existe experiência clínica de flexibilidade no horário de aplicação de Tresiba® em crianças e adolescentes.

Os pacientes que se esquecerem de administrar uma dose são aconselhados a administrá-la assim que perceberem e depois retomar o seu esquema habitual de administração de dose uma vez ao dia.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade): Tresiba® pode ser usado em pacientes idosos. O monitoramento da glicemia deve ser intensificado e a dose de insulina ajustada individualmente (vide item "Propriedades farmacocinéticas").

Pacientes com disfunção renal e hepática: Tresiba® pode ser usado em pacientes com disfunção renal e hepática.
O monitoramento da glicemia deve ser intensificado e a dose de insulina ajustada individualmente (vide item "Propriedades farmacocinéticas").

Pacientes pediátricos: Não existe nenhuma experiência clínica com o uso de Tresiba® em crianças abaixo de 1 ano. Tresiba® pode ser usado em adolescentes ou crianças acima de 1 ano (vide item "Propriedades farmacocinéticas"). Ao mudar de outra insulina basal para Tresiba®, a redução da dose de insulina basal e bolus deve ser considerada numa base individual, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento foi a hipoglicemia (vide item c).

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

b. Tabela de reações adversas

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com o MedDRA (órgãos e sistemas). As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Órgãos e Sistemas	**Frequência**	**Reação adversa**
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum	Hipoglicemia
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Comum	Reações no local de aplicação
	Incomum	Edema periférico
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Incomum	Lipodistrofia
	Desconhecido	Amiloidose cutânea*
Distúrbios do sistema imunológico	Rara	Hipersensibilidade
	Rara	Urticária

*Reação adversa proveniente de dados de pós-comercialização.

c. Descrição das principais reações adversas

Distúrbios do sistema imunológico
Reações alérgicas podem ocorrer com insulinas. Reações alérgicas do tipo imediata, tanto à insulina quanto aos excipientes podem causar potencial risco à vida. Foram relatados com Tresiba®, com frequência rara, hipersensibilidade (manifestadas com inchaço da língua e lábios, diarreia, náusea, cansaço e prurido) e urticária.

Hipoglicemia
Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for mais elevada em relação à necessidade de insulina. Hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em prejuízo temporário ou permanente da função cerebral ou mesmo a morte. Os sintomas de hipoglicemia geralmente ocorrem repentinamente. Podem incluir suor frio, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço incomum ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, dor de cabeça, náusea e palpitação.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea pode ocorrer no local da aplicação e retardar a absorção local de insulina. A rotação do local da aplicação dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção “5. Advertências e Precauções”).

Reações no local da aplicação
Reações no local da aplicação podem ocorrer em pacientes tratados com Tresiba®, (incluindo hematoma no local da aplicação, dor, hemorragia, eritema, nódulo, inchaço, descoloração, prurido, calor e aumento do tecido no local da aplicação). Essas reações são normalmente leves e transitórias e normalmente desaparecem com a continuação do tratamento.

d. População pediátrica
Tresiba® foi administrado em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade para a investigação das propriedades farmacocinéticas (vide item “Propriedades farmacocinéticas”). Em um estudo de longa duração foi demonstrada a segurança e eficácia em crianças de 1 à 18 anos. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica não indica diferenças em relação a experiência na população geral de diabetes (vide item “Propriedades farmacodinâmicas”).

e. Outras populações especiais
Com base nos resultados dos estudos clínicos a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas nos pacientes idosos e nos pacientes com insuficiência renal ou hepática não indicam qualquer diferença em relação à experiência mais ampla na população em geral.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica não pode ser definida para a insulina. No entanto, se o paciente administrar mais insulina que o necessário, pode ocorrer hipoglicemia em intensidades diferentes (vide item "Advertências e Precauções").

• Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos que contenham açúcar. Portanto, é recomendado que o paciente sempre carregue produtos contendo glicose.

• Episódios de hipoglicemia grave, onde o paciente não é capaz de se tratar, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa que saiba aplicar, ou com glicose por via intravenosa por um profissional da saúde. A glicose deve ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Após retomar a consciência, recomenda-se a ingestão oral de carboidratos para evitar a reincidência da hipoglicemia.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0029
Farmacêutico responsável:
Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR 6002

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
Bagsværd, Dinamarca
ou
Novo Nordisk Production SAS
Chartres, França
(vide cartucho)

Registrado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
Araucária – PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Importado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Munõz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2020.

Tresiba® e FlexTouch® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca

© 2020
Novo Nordisk A/S

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Instruções de uso - Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL

LEIA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUÇÕES ANTES DE USAR TRESIBA® FLEXTOUCH®.

Se você não seguir as instruções atentamente, você pode injetar muita ou pouca insulina, o que pode levar a níveis muito altos ou muito baixos de açúcar no sangue.

Não use seu sistema de aplicação sem a devida orientação do seu médico ou de outro profissional de saúde.

Comece verificando seu sistema de aplicação para certificar-se de que ele contém Tresiba® 100U/mL, então veja as ilustrações abaixo para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.
.

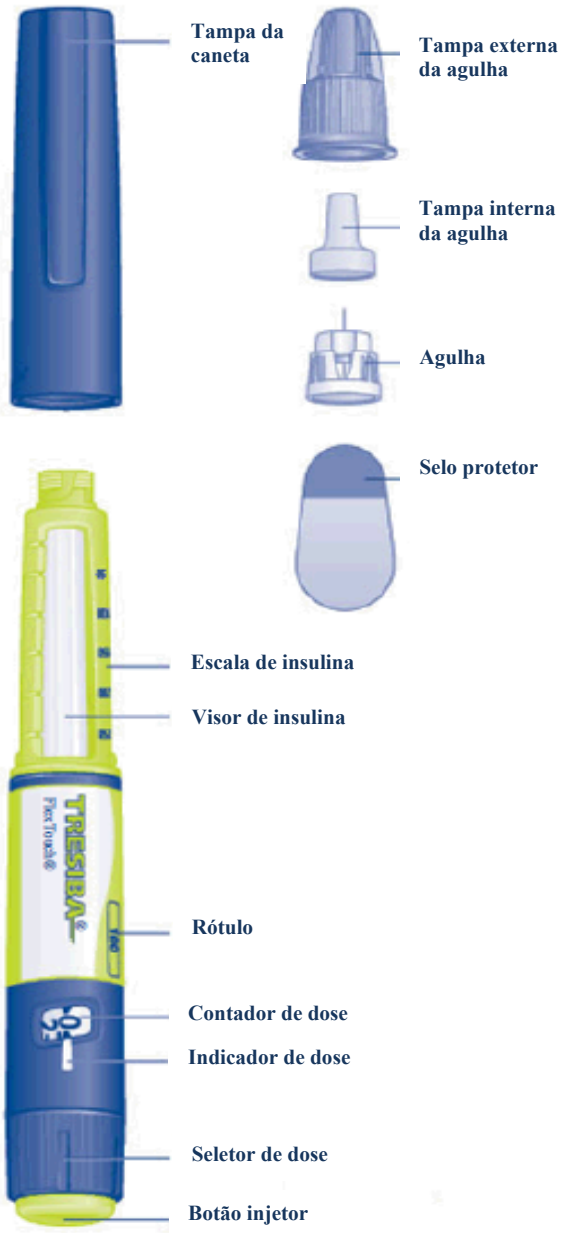
Se você é cego ou apresenta problemas visuais graves, não use este sistema de aplicação sem ajuda. Obtenha ajuda de uma pessoa com boa visão, que seja treinada para usar o sistema de aplicação Tresiba® FlexTouch®.

Tresiba® FlexTouch® é um sistema de aplicação preenchido com insulina, com seletor de dose. Ele contém 300 unidades de insulina e **proporciona doses de 1 a 80 unidades, em incrementos de 1 unidade**. **Não faça nenhum recálculo de dose.** Tresiba® FlexTouch® pode ser administrado com agulhas descartáveis de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas não estão incluídas na embalagem.

Informação importante
Preste atenção nestas informações para o uso correto da caneta.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Tresiba® FlexTouch® e agulha (exemplo)

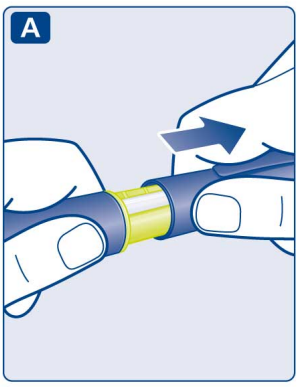


O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001. Sua autenticidade 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

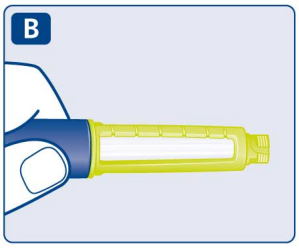
1. Preparação do sistema de aplicação

• **Verifique o nome e a cor da etiqueta do sistema de aplicação**, para certificar-se de que ele contém Tresiba® 100U/mL. Isto é especialmente importante se você usar mais de um tipo de insulina. Se você usar o tipo de insulina errada, seu nível de açúcar no sangue poderá ficar muito alto ou muito baixo.

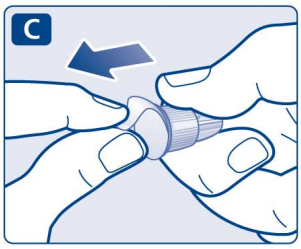
• **Retire a tampa do sistema de aplicação.**



• **Verifique se a insulina no sistema de aplicação está límpida** e incolor.
Olhe através do visor de insulina. Se a insulina parecer turva, não use o sistema de aplicação.

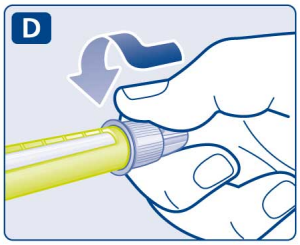


• **Pegue uma nova agulha** e retire o selo protetor.

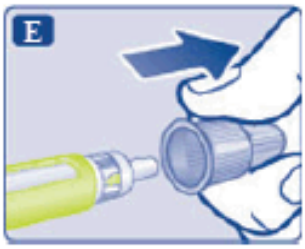


O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001. Sua autenticidade 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

• **Encaixe a agulha no sistema de aplicação.**
Gire até que esteja firmemente acoplada.

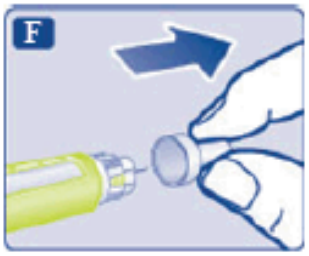


• **Retire a tampa externa da agulha e guarde-a.** Você vai precisar dela após a injeção, para remover com segurança a agulha do sistema de aplicação.



• **Retire a tampa interna da agulha e descarte-a.** Se você tentar colocá-la novamente, você pode acidentalmente ferir-se com a agulha.

Uma gota de insulina pode aparecer na ponta da agulha. Isso é normal, mas você ainda deve verificar o fluxo de insulina.



⚠ **Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção.**
Isso reduzo risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulhas entupidas e dosagem inadequada.

⚠ **Nunca use uma agulha torta ou danificada.**

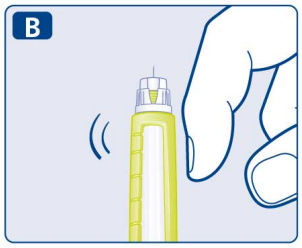
O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, nos termos da medida provisória N. 2.200-2 de 24 de agosto de 2001. Sua autenticidade 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

2. Verificação do fluxo de insulina

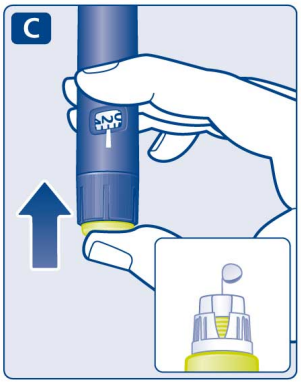
• **Sempre verifique o fluxo de insulina antes de começar.**
Isso ajuda você a garantir que obtenha sua dose completa de insulina.
• Gire o seletor de dose para **selecionar 2 unidades**. Certifique-se que o seletor de dose mostra 2.



• Segure o sistema de aplicação com a agulha apontando para cima.
Bata levemente com o dedo no topo do sistema de aplicação algumas vezes para fazer com que qualquer bolha de ar suba para o topo.



• **Pressione e segure o botão injetor** até que o contador de dose mostre a dose "0" (zero).
O "0" (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose.
Uma gota de insulina deve aparecer na ponta da agulha.



Uma pequena bolha de ar pode permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada.

Se nenhuma gota aparecer, repita as etapas **A** à **C** até seis vezes. Se ainda não aparecer uma gota, mude a agulha e repita as etapas **A** à **C** mais uma vez.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Se uma gota de insulina ainda não aparecer, descarte a caneta e use uma nova.

⚠ **Certifique-se sempre de que uma gota apareça** na ponta da agulha antes de injetar. Isso garante o fluxo de insulina.
Se nenhuma gota aparecer, a insulina **não** será aplicada, mesmo que o contador de dose possa mover-se. Isto pode indicar agulhar bloqueada ou danificada.

⚠ **Sempre verifique o fluxo antes de injetar.** Se você não verificar o fluxo, você pode injetar muito pouca insulina ou nenhuma. Isto pode levar a um elevado nível de açúcar no sangue.

3. Seleção da sua dose

• **Certifique-se de que o contador de dose está no "0" (zero) antes de começar.**
O "0" (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose.

• **Gire o seletor de dose para selecionar a dose que você precisa,** como indicado pelo seu médico ou profissional de saúde.

Se você selecionar uma dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose.

A caneta pode selecionar até no máximo 80 unidades.



O seletor de dose altera o número de unidades. Apenas o contador de doses e o indicador de dose mostrarão quantas unidades você selecionou por dose.

Você pode selecionar até 80 unidades por dose. Quando a caneta contém menos de 80 unidades, o contador de doses para no número de unidades restantes.

O seletor de dose faz um clique diferente quando avançado, retrocedido ou ultrapassado o número de unidades restantes. Não conte os cliques do sistema de aplicação**.**

⚠ **Sempre use o contador de dose e o indicador de dose para ver quantas unidades você selecionou, antes de injetar a insulina.**

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Não conte os cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e injetar a dose errada, seu nível de açúcar no sangue pode ficar muito baixo ou muito elevado. Não use a escala de insulina, pois esta apenas mostra aproximadamente quanto de insulina restano sistema de aplicação.

4. Injetando a dose

• **Insira a agulha sob a pele** como o seu médico ou profissional de saúde orientou.

• **Certifique-se de que você pode ver o contador de dose.**
Não cubra o contador de dose
com os dedos. Isso pode interromper a injeção.

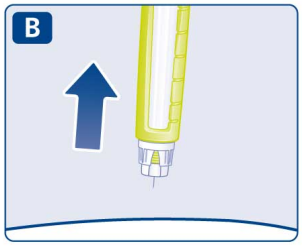
• **Pressione e segure o botão injetor até que o contador mostre a dose "0" (zero).**
O "0" (zero) deve estar alinhado com o indicador de dose.
Você poderá, então, ouvir ou sentir um clique.

• **Deixe a agulha sob a pele durante pelo menos 6 segundos** para ter certeza de que recebeu a dose completa.



O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

- **Retire a agulha da pele.**
  Se aparecer sangue no local de injeção, pressione levemente com um cotonete. Não massageie a área.

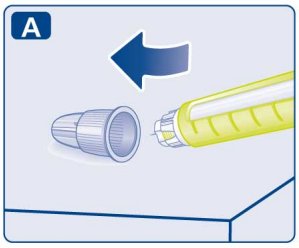


Você pode ver uma gota de insulina na ponta da agulha após a injeção. Isso é normal e não afeta a sua dose.

Sempre observe o contador de dose para saber quantas unidades você injetará.
O contador de dose mostrará o número exato de unidades. Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. Nunca toque o contador de dose enquanto injeta. Isso pode interromper a injeção. Segure o botão de aplicação, após a injeção, até que o contador de dose volte a "0". Se o contador de dose parar antes que ele retorne para "0", a dose total não terá sido injetada, podendo resultar em alto nível de açúcar no sangue.

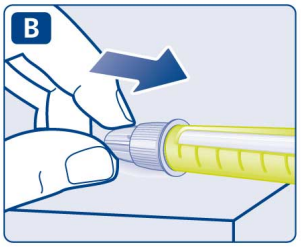
5 Após sua injeção

• Leve **a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha** sobre uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa exterior da agulha.



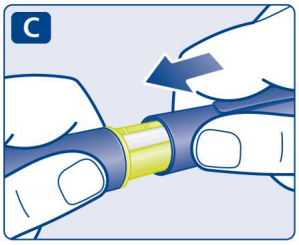
• Quando a agulha estiver coberta, **empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente.**

• **Desrosque a agulha** e descarte-a cuidadosamente.



O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

• **Coloque a tampa no sistema de aplicação** após cada uso para proteger a insulina da luz.



Sempre descarte a agulha após cada injeção em um recipiente apropriado para objetos cortantes. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulhas bloqueadas e dosagem imprecisa. Se a agulha estiver bloqueada, você não conseguirá injetar a insulina.

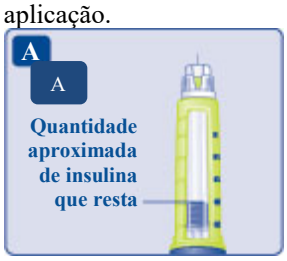
Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o **sem** agulha conforme indicado pelo seu médico ou profissional da saúde. Não coloque a agulha usada no lixo doméstico.

⚠ **Nunca tente colocar a tampa interna da agulha de volta na agulha.** Você pode se ferir com a agulha.

⚠ **Sempre remova a agulha após cada injeção** e guarde o sistema de aplicação sem a agulha rosqueada.
Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulhas entupidas e dosagem imprecisa.

6. Qual a quantidade de insulina que resta?

• A **escala de insulina** mostra **aproximadamente** a quantidade de insulina restante no sistema de aplicação.



• **Para ver a quantidade exata de insulina que resta**, use o contador de dose:
Gire o seletor de dose até que o **contador de dose pare**.
Se ele mostrar 80, **pelo menos 80** unidades restam no sistema de aplicação.
Se ele mostrar **menos do que 80**, o número mostrado é o número de unidades que restam no sistema de aplicação.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.



• Girar o seletor de dose para trás até que o contador mostre a dose “0” (zero).
• Se você precisar de mais insulina do que as unidades restantes no sistema de aplicação, você pode dividir a sua dose entre dois sistemas de aplicação.

⚠ **Tenha muito cuidado para calcular corretamente, se você dividir a dose**
Em caso de dúvida, aplique a dose completa com um novo sistema de aplicação. Se você injetar a dose errada, você injetará muito pouco ou muita insulina, quepode levar a um nível muito alto ou muito baixo de açúcar no sangue.

⚠ **Importante**
• **Mantenha sempre o sistema de aplicação com você.**
• **Leve sempre um sistema de aplicação extra e novas agulhas** com você, em caso de perda ou dano.
• Mantenha sempre o sistema de aplicação e agulhas **fora da vista e do alcance de outras pessoas**, especialmente crianças.
• **Nunca compartilhe** o sistema de aplicação ou as suas agulhas com outras pessoas. Isto pode levar a uma infecção cruzada.
• **Nunca compartilhe** o sistema de aplicação ou as suas agulhas com outras pessoas. Seu medicamento pode ser prejudicial à saúde delas.

• Os cuidadores devem **ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas** - para reduzir o risco de lesões com as agulha e infecção cruzada.

Cuidado com seu sistema de aplicação

Cuide do seu sistema de aplicação. O mau uso pode gerar uma dose imprecisa, levando a um nível de açúcar no sangue muito baixo ou muito alto.

• **Não o deixe dentro do carro** ou outro lugar onde ele possa ficar muito quente ou muito frio.
• **Não exponha o sistema de aplicação à sujeira, pó ou líquido.**
• **Não lave, molhe ou lubrifique o sistema de aplicação.** Se necessário, limpe-o com detergente neutro com um pano umedecido.
• **Não deixe seu sistema de aplicação cair ou bater contra superfícies duras**.
Se você deixá-lo cair ou suspeitar de um problema, rosqueie uma nova agulha e verifique o fluxo de insulina antes de injetar.
• **Não tente recarregar o sistema de aplicação.** Uma vez vazio, ele deve ser descartado.
• **Não tente reparar o sistema de aplicação** ou desmontá-lo.

• **Para armazenar** o sistema de aplicação, vide item **“**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO

MEDICAMENTO”.

O presente documento digital foi conferido com o original e assinado digitalmente por Alexandre Alves Ferreira, em terça-feira, 11 de outubro de 2022 13:03:42 GMT-03:00, CNS: 11.126-0 - 16º TABELIÃO DE NOTAS DA CAPITAL/SP, 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. Provimento nº 100/2020 CNJ - artigo 22.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TRESIBA

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	**CNPJ**	82.277.955/0001-55	**Autorização**	1.01.766-2
Processo	25351.136532/2012-41	**Categoria Regulatória**	Biológico	**Data do registro**	17/02/2014
Nome Comercial	TRESIBA	**Registro**	117660029	**Vencimento do registro**	02/2029
Princípio Ativo	insulina degludeca			**Medicamento de referência**	-
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			**ATC**	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	-	**Bula do Paciente**	PDF	**Bula do Profissional**	PDF

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290011	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290028	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 U/ML SOL INJ CT 10 CAR VD TRANS X 3 ML (PENFILL) ATIVA	1176600290036	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290044	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290052	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290060	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290079	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Princípio Ativo	insulina degludeca
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	• Primária - CARPULE DE VIDRO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA ()

Local de Fabricação	• **Fabricante:** NOVO NORDISK A/S **Endereço:** - DINAMARCA **Etapa de Fabricação:** • **Fabricante:** NOVO NORDISK PRODUCTION SAS **Endereço:** 45 AVENUE D´ORLÉANS, 28000, CHARTRES - FRANÇA **Etapa de Fabricação:** Granel • **Fabricante:** NOVO NORDISK PRODUCTION SAS **Endereço:** 45 AVENUE D´ORLÉANS, 28000, CHARTRES - FRANÇA **Etapa de Fabricação:** Embalagem primária • **Fabricante:** NOVO NORDISK A/S- **Endereço:** - DINAMARCA **Etapa de Fabricação:**
Via de Administração	SUBCUTANEA
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8ºC (REFRIGERADOR) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Institucional Comercial
Tarja	-
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290087	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

9	200 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 3 ML X 2 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290095	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	200 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290109	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	200 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML X 5 SIST APLIC PLAS (FLEXTOUCH) ATIVA	1176600290117	SOLUÇAO INJETAVEL	17/02/2014	30 meses