

súbitas e involuntárias dos músculos secundárias a descargas elétricas cerebrais). Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos (medicamentos específicos que tratam a doença de Parkinson) para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfetamina, cafeína com benzoato de sódio), caso haja depressão respiratória (diminuição grave dos movimentos respiratórios).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.8326.0385
Farm. Resp. Ricardo Jonsson
CRF-SP nº 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca registrada

IB090919B

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/11/2020.

002414

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0500545/14-1	(10458) - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0500545/14-1	(10458) - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	VP/VPS Dizeres Legais	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD AMB X 5 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
20/08/2014	0686887/14-8	(10458) - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	0686887/14-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD AMB X 5 ML
							VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”		25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20

21/01/2015	0057502/15-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2012	0917860/12-1	1472 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração nos cuidados de conservação	29/09/2014	VP 6. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD AMB X 5 ML
09/09/2016	2268467/16-1	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2268467/16-1	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	VP 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 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES; 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD AMB X 5 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
31/05/2017	1065353/17-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	31/05/2017	1065353/17-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	31/05/2017	VPS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP

002415

		RDC 60/12			RDC 60/12				VD AMB X 5 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
01/08/2018	0767389/18-2	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	0767389/18-2	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
18/10/2019	2526337/19-4	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2019	2526337/19-4	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2019	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 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20

002416

20/12/2019	3524583/19-2	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2019	0630587/19-3	1440 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (Incorporação de empresa)	09/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
			17/12/2019	3484058/19-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	17/12/2019			
26/12/2019	3578157/19-2	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – 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? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20
09/11/2020	Gerado no momento do peticionamento	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2020	Gerado no momento do peticionamento	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2020	VP/VPS Dizeres Legais VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR CT FR VD CGT X 20 ML 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20

002417

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

[Consultas](#) [Medicamentos](#) [Medicamentos](#)

Detalhe do Produto: VASTAREL

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA	CNPJ	42.374.207/0001-76	Autorização	1.01.278-7
Processo	25000.013330/9819	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	02/02/1999
Nome Comercial	VASTAREL	Registro	112780055	Vencimento do registro	02/2029
Princípio Ativo	DICLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIANGINOSOS E VASODILATADORES			ATC	ANTIANGINOSOS E VASODILATADORES
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 CANCELADA OU CADUCA	1127800550017	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/11/2000	36 meses
2	20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 CANCELADA OU CADUCA	1127800550025	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/11/2000	36 meses
3	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 ATIVA	1127800550031	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses
4	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 15 ATIVA	1127800550043	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses
5	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 ATIVA	1127800550056	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses
6	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 ATIVA	1127800550062	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses
7	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 50 ATIVA	1127800550074	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses
8	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 ATIVA	1127800550089	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses
9	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 100 ATIVA	1127800550090	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses
10	20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1127800550106	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/02/1999	36 meses
11	20 MG COM REV CT BL AL AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1127800550114	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/02/1999	36 meses
12	35 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 8 ATIVA	1127800550122	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	02/02/1999	24 meses

Voltar

002419



10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90 (EMB FRAC)
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
HOSPITALAR 0000000000 24 Meses
25 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 450 (EMB HOSP)
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 15
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
12,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90 (EMB FRAC)
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
12,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90 (EMB FRAC)
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
12,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC)
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 16
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 15
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 16
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
HOSPITALAR 0000000000 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 450 (EMB HOSP)
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
12,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
12,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 15
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60
Não informado

10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
12,5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 059774/00-1 - 25351.014263/00-20)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
CLORIDRATO DE HIPOXIZINA ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS
Referência - PRURIZIN 25351.490804/2015-24
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
2 MG/ ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML + COP
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 968424/08-7 - 25351.754920/2008-83)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
2 MG/ ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 100 ML + SER DOS
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 968424/08-7 - 25351.754920/2008-83)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
2 MG/ ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 150 ML + COP
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 968424/08-7 - 25351.754920/2008-83)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
2 MG/ ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 150 ML + SER DOS
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 968424/08-7 - 25351.754920/2008-83)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
2 MG/ ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 120 ML + SER DOS
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 968424/08-7 - 25351.754920/2008-83)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 0000000000 24 Meses
2 MG/ ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 120 ML + COP
Não informado
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 968424/08-7 - 25351.754920/2008-83)
01 - Em desacordo com a Legislação vigente

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.984, DE 29 DE OUTUBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidente da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a RDC nº 46 de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Indefinir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;

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

RENATO ALENCAR PORTO

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
INSTITUTO BIOQUIMICO INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA
1.00063-7
CLORIDRATO DE CEFEPIMA
CEFALOSPORINAS
Referência - MAXCEF 25351.025115/01-85 08/2017
COMERCIAL 1.0063.0189.002-6 24 Meses
1,0 G PO SOL INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 3,0 ML
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.003-4 24 Meses
2,0 G PO SOL INJ CT FA VD INC

CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.004-2 24 Meses
1,0 G PO SOL INJ CX 50 FA VD INC
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.005-0 24 Meses
2,0 G PO SOL INJ CX 50 FA VD INC
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.006-9 24 Meses
1,0 G PO SOL INJ CX 50 FA VD INC + 50 AMP DIL X 3,0 ML
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.007-7 24 Meses
1,0 G PO SOL INJ CT FA VD INC + 01 BOLSA PLAS FLEX X 100ML (SIST FECH) (EMB HOSP)
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.008-5 24 Meses
1,0 G PO SOL INJ CX 50 FA VD INC + 10 BOLSAS PLAS FLEX X 100ML (SIST FECH) (EMB HOSP)
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.009-3 24 Meses
1,0 G PO SOL INJ CX 50 FA VD INC + 50 BOLSAS PLAS FLEX X 100ML (SIST FECH) (EMB HOSP)
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.010-7 24 Meses
2,0 G PO SOL INJ CT FA VD INC + BOLSA PLAS FLEX X 100ML (SIST FECH) (EMB HOSP)
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.011-5 24 Meses
2,0 G PO SOL INJ CX 10 FA VD INC + 10 BOLSAS PLAS FLEX X 100ML (SIST FECH) (EMB HOSP)
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente
COMERCIAL 1.0063.0189.012-3 24 Meses
2,0 G PO SOL INJ CX 50 FA VD INC + 50 BOLSAS PLAS FLEX X 100ML (SIST FECH) (EMB HOSP)
CEMAX
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS
01 - Em desacordo com a Legislação vigente

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.985, DE 29 DE OUTUBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidente da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a RDC nº 46 de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;

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

RENATO ALENCAR PORTO

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
APSEN FARMACEUTICA S/A 1.00118-8
PRIMIDONA
ANTICONVULSIVANTES
PRIMID 25000.030124/96-01 03/2017
COMERCIAL 1.0118.0131.005-1 24 Meses
100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20



PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.006-8 24 Meses
100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.009-2 24 Meses
250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.010-6 24 Meses
250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.011-4 24 Meses
100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.012-2 24 Meses
100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.013-0 24 Meses
100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.014-9 24 Meses
250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.015-7 24 Meses
250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0118.0131.016-5 24 Meses
250 MG COM CT BL AL PLAS INC X 90
PRIMID
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
BAXTER HOSPITALAR LTDA 1.00683-9
METRONIDAZOL
AMEBICIDAS, GIARDICIDAS E TRICOMONICIDAS
METRONIFLEX 25351.03352/01-56 03/2017
1.0683.0115.003-0 24 Meses
5 MG/ML SOL INJ CX 72 BOLS PLAS TRANS X 100 ML
METRONIFLEX
10223 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL DE PRODUTO ESTERIL
BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA 1.01213-1
cloridrato de paroxetina hemi-hidratado
ANTI-DEPRESSIVOS
Referência - AROPAX 25351.171388/2004-13 01/2020
COMERCIAL 1.1213.0352.001-3 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20
CLORIDRATO DE PAROXETINA (PORT 344/98 LISTA C1)
1412 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.1213.0352.002-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
CLORIDRATO DE PAROXETINA (PORT 344/98 LISTA C1)
1412 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.1213.0352.003-1 24 Meses
20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)
CLORIDRATO DE PAROXETINA (PORT 344/98 LISTA C1)
1412 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
CRISTALIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA 1.00298-1
OLANZAPINA
ANTI-PSICÓTICOS
Referência - ZYPREXA 25351.146181/2010-36 05/2017
COMERCIAL 1.0298.0390.001-9 24 Meses
2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 14
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.002-7 24 Meses
2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 28
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.003-5 24 Meses
2,5 MG COM REV CX BL AL AL X 200 (EMB HOSP)
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.004-3 24 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 14

CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.005-1 24 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 28
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.006-1 24 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 200 (EMB HOSP)
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.007-8 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL AL X 7
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.008-6 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL AL X 14
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.009-4 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL AL X 28
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.010-8 24 Meses
10 MG COM REV CX BL AL AL X 200 (EMB HOSP)
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.011-6 24 Meses
2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 30
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.012-4 24 Meses
5 MG COM REV CT BL AL AL X 30
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
COMERCIAL 1.0298.0390.013-2 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL AL X 30
CRISAPINA
1978 SIMILAR - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO
EMS S/A 1.00235-1
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO + HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO - CARBONATO DE CÁLCIO
ANTIACIDOS E ANTILCEROSOS
GELMAX 25992.012055/73 10/2019
1.0235.0111.027-1 36 Meses
35,6 MG/ML + 37 MG/ML + 48,4 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 240ML + COP (SABOR MAMAO-CASSIS)
GELMAX
1886 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
ANTIACIDOS E ANTILCEROSOS
GELMAX 25992.012055/73 10/2019
1.0235.0111.028-8 36 Meses
35,6 MG/ML + 37 MG/ML + 48,4 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 200 ML + COP (SABOR MAMAO-CASSIS)
GELMAX
1886 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO + HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO + CARBONATO DE CÁLCIO
ANTIACIDOS E ANTILCEROSOS
GELMAX 25992.012055/73 10/2019
1.0235.0111.029-6 36 Meses
35,6 MG/ML + 37 MG/ML + 48,4 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 240 ML + COP (SABOR HORTELÃ)
GELMAX
1886 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 1.00043-8
CLORETO DE POTÁSSIO + CITRATO DE SÓDIO DIHIDRATADO + CLORETO DE SÓDIO + GLICOSE ANIDRA
REHIDRATANTES ORAIS
REHIDRAT 25992.006853/55 11/2015
COMERCIAL 1.0043.0690.004-1 24 Meses
48,93 MG/G + 64,30 MG/G + 57,50 MG/G + 791,55 MG/G PO SOL OR CT 04 ENV X 7,625 G (SABOR LARANJA)
REHIDRAT
10236 ESPECÍFICO - EXCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO, OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA, OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO
CLORETO DE POTÁSSIO + CITRATO DE SÓDIO DIHIDRATADO + CLORETO DE SÓDIO + GLICOSE ANIDRA
REHIDRATANTES ORAIS
REHIDRAT 25992.006853/55 11/2015
COMERCIAL 1.0043.0690.016-3 24 Meses
50,84 MG/G + 66,82 MG/G + 59,77 MG/G + 822,64 MG/G PO SOL OR CT 04 ENV X 7,340 G

REHIDRAT
10236 ESPECÍFICO - EXCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO, OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA, OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO
CLORETO DE POTÁSSIO + CLORETO DE SÓDIO + CITRATO DE SÓDIO DIHIDRATADO + GLICOSE ANIDRA
REHIDRATANTES ORAIS
REHIDRAT 25992.006853/55 11/2015
COMERCIAL 1.0043.0690.021-1 24 Meses
53,76 MG/G + 103,94 MG/G + 125,45 MG/G + 716,84 MG/G PO SOL OR CT 04 ENV X 13,95 G
REHIDRAT
10236 ESPECÍFICO - EXCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO, OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA, OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO
HALEX STAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 1.00311-3
BICARBONATO DE SÓDIO
ELETROLITOS SIMPLES
SOLUÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO 8,4% HALEX STAR25001.000028/81 08/2017
1.0311.0020.024-4 36 Meses
0,084 G/ML SOL INFUS CX 45 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML
SOLUÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO 8,4% HALEX STAR
1661 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
ISOFARMA INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA 1.05170-8
MANITOL
DIURETICOS
ISOFARMA - SOLUÇÃO DE MANITOL 25351.051091/2011-12 08/2016
1.5170.0026.002-0 24 Meses
200 MG/ML SOL INJ IV CX BOLS PLAS PE INC X 250 ML SIST FECH - 02
ISOFARMA - SOLUÇÃO DE MANITOL
1661 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.5170.0026.003-9 24 Meses
200 MG/ML SOL INJ IV CX 50 BOLS PLAS PE INC X 250 ML SIST FECH - 03
ISOFARMA - SOLUÇÃO DE MANITOL
1661 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A 1.00370-7
ATENOLOL
BETABLOQUEADORES SIMPLES
Referência - ATENOL 25351.164287/2002-16 02/2018
1.0370.0396.020-4 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/40 TRANS X 28
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.021-2 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/40 TRANS X 60
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.022-0 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/40 TRANS X 56 (EMB HOSP)
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.023-9 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/40 TRANS X 210 (EMB HOSP)
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.024-7 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.025-5 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.026-3 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 (EMB HOSP)
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.027-1 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 56 (EMB HOSP)
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.028-1 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/40 TRANS X 30
ATENOLOL
1415 GÊNÉRICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO
1.0370.0396.029-8 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/40 TRANS X 60 (EMB HOSP)



ATENOLOL
1415 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMEN-
TO
1.0370.0396.030-1 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/40 TRANS X 510 (EMB
HOSP)
ATENOLOL
1415 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMEN-
TO
1.0370.0396.031-1 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60
ATENOLOL
1415 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMEN-
TO
1.0370.0396.032-8 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 210 (EMB
HOSP)
ATENOLOL
1415 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMEN-
TO
1.0370.0396.033-6 24 Meses
50 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 510 (EMB
HOSP)
ATENOLOL
1415 GENERICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMEN-
TO
Laboratórios Bagó do Brasil S/A 1.05626-4
RACECADOTRILA
ANTIDIARRÉICOS SIMPLES SEM AÇAO ANTIMICROBIANA
TIORFAN 25351.168683/2005-65 01/2016
COMERCIAL 1.5626.0002.001-8 36 Meses
100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 6
TIORFAN
10218 MEDICAMENTO NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE
VALIDADE
COMERCIAL 1.5626.0002.002-6 36 Meses
100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 9
TIORFAN
10218 MEDICAMENTO NOVO - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE
VALIDADE
LABORATÓRIOS FERRING LTDA 1.02876-2
ACETATO DE DESMOPRESSINA
OUTROS HORMONIOS MEDIADORES E PRODUTOS EQUIVA-
LENTES
DDAVP 25351.315864/2006-78 03/2017
COMERCIAL 1.2876.0015.005-8 24 Meses
0,1 MG/ML SOL NAS CT FR VD AMB SPR 2,5ML
DDAVP
1472 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO NOS CUIDADOS
DE CONSERVAÇÃO
COMERCIAL 1.2876.0015.006-6 24 Meses
0,1 MG/ML SOL NAS CT FR VD AMB SPR 5,0 ML
DDAVP
1472 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO NOS CUIDADOS
DE CONSERVAÇÃO
LABORATORIOS PEIZER LTDA 1.00216-6
ALPROSTADIL
VASODILATADORES
CAVERJECT 25351.029968/2004-09 12/2016
COMERCIAL 1.0216.0203.001-1 24 Meses
10 MCG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 1 ML
CAVERJECT
1433 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EMBALAGEM
EXTERNA
COMERCIAL 1.0216.0203.002-1 24 Meses
20 MCG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP DIL X 1 ML
CAVERJECT
1433 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EMBALAGEM
EXTERNA
COMERCIAL 1.0216.0203.007-0 24 Meses
10 MCG PO LIOF INJ EST FA VD INC + SER VD INC X 1 ML
DIL + 2 AG + 2 COMPRES ANTIS
CAVERJECT
1433 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EMBALAGEM
EXTERNA
COMERCIAL 1.0216.0203.008-9 24 Meses
20 MCG PO LIOF INJ EST FA VD INC + SER VD INC X 1 ML
DIL + 2 AG + 2 COMPRES ANTIS
CAVERJECT
1433 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO DE EMBALAGEM
EXTERNA
LABORATORIOS SERVIER DO BRASIL LTDA 1.01278-7
DICLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA
ANTIANGINOSOS E VASODILATADORES
VASTAREL 25000.013330/98-18 01/2019
COMERCIAL 1.1278.0055.003-1 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10
VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
COMERCIAL 1.1278.0055.004-3 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15
VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
COMERCIAL 1.1278.0055.005-6 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20

VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
COMERCIAL 1.1278.0055.006-2 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
COMERCIAL 1.1278.0055.007-4 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 50
VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
COMERCIAL 1.1278.0055.008-9 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
COMERCIAL 1.1278.0055.009-0 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100
VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
COMERCIAL 1.1278.0055.012-2 24 Meses
35 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8
VASTAREL MR
10197 MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MENOR DE EX-
CIPIENTE
LIBBS FARMACEUTICA LTDA 1.00033-3
ÁCIDO NICOTÍNICO
ANTILÍPEMICOS
METRI 25351.008066/2003-40 03/2019
COMERCIAL 1.0033.0119.003-8 24 Meses
250 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS X 30
METRI
1373 ESPECIFICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA
APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO
MEDLEY FARMACEUTICA LTDA 1.08326-7
IMQUIMODE
IMUNOMODULADOR
IMOXY 25351.664879/2014-41 02/2020
COMERCIAL 1.8326.0130.001-1 18 Meses
50 MG/G CREAM DERM CT 6 ENV AL/PLAS X 0,25G
IMOXY
10211 SIMILAR - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM
MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
COMERCIAL 1.8326.0130.002-1 18 Meses
50 MG/G CREAM DERM CT 12 ENV AL/PLAS X 0,25G
IMOXY
10211 SIMILAR - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM
MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
IMQUIMODE
IMUNOMODULADOR
Referência - ALDARA® 25351.664883/2014-04 03/2020
COMERCIAL 1.8326.0131.001-7 18 Meses
50 MG/G CREAM DERM CT 6 ENV AL/PLAS X 0,25 G
IMQUIMODE 50 MG/G
10209 GENERICO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM
MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
COMERCIAL 1.8326.0131.002-5 18 Meses
50 MG/G CREAM DERM CT 12 ENV AL/PLAS X 0,25 G
IMQUIMODE 50 MG/G
10209 GENERICO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM
MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
SANOFI-AVENTIS FARMACEUTICA LTDA 1.01300-3
CLORIDRATO DE AMIODARONA
ANTIARRITMICOS
ATLANSIL 25351.434999/2006-31 08/2018
COMERCIAL 1.1300.1068.003-2 18 Meses
150 MG SOL INJ CX 6 AMP VD TRANS X 3 ML
ATLANSIL
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
COMERCIAL 1.1300.1068.004-0 18 Meses
150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML
ATLANSIL
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
COMERCIAL 1.1300.1068.005-9 18 Meses
150 MG SOL INJ CX 6 AMP VD AMB X 3 ML
ATLANSIL
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
COMERCIAL 1.1300.1068.006-7 18 Meses
150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 3 ML

ATLANSIL
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
1.00171-1
BETACAROTENO + COLECALCIFEROL + ACETATO DE RA-
CEALFATOCOPFEROL + ÁCIDO ASCORBÍCO + NITRATO DE
TIAMINA + RIBOFLAVINA + CLORIDRATO DE PIRIDOXINA +
CIANOCOBALAMINA + ÁCIDO FOLÍCO + FUMARATO FER-
ROSO + ÓXIDO DE ZINCO + CARBONATO DE CÁLCIO
POLIVITAMÍNICOS COM MINERAIS
DAMATER 25351.583338/2007-10 05/2018
COMERCIAL 1.0171.0178.001-1 18 Meses
CAP GEL MOLE CT BL AL PVC X 30
DAMATER
10141 ESPECIFICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM
PRIMARIA
COMERCIAL 1.0171.0178.002-8 18 Meses
CAP GEL MOLE CT BL AL PVC X 20
DAMATER
10141 ESPECIFICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM
PRIMARIA
ESTRIOL
ESTROGENOS SIMPLES
OVESTRION 25992.014871/57 05/2016
COMERCIAL 1.0171.0030.001-9 24 Meses
1 MG/G CREAM VAG CT BG AL X 50G + APLIC
OVESTRION
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
COMERCIAL 1.0171.0030.003-5 24 Meses
1 MG/G CREAM VAG CT BG AL X 25G + APLIC
OVESTRION
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
COMERCIAL 1.0171.0030.005-8 24 Meses
1 MG/G CREAM VAG CT BG AL X 15G + APLIC
OVESTRION
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
COMERCIAL 1.0171.0030.006-6 24 Meses
1 MG/G CREAM VAG CT BG AL X 20G + APLIC
OVESTRION
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VA-
LIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSER-
VAÇÃO
TAKEDA PHARMA LTDA 1.00639-8
TROXERRUTINA + CUMARINA
ANTIVARICOSOS DE AÇAO SISTEMICA
VENALOT 25992.015332/72 10/2010
COMERCIAL 1.0639.0117.001-5 24 Meses
15 MG + 90 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20
VENALOT
10207 ESPECIFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E
MÉTODOS ANALÍTICOS
COMERCIAL 1.0639.0117.002-3 24 Meses
15 MG + 90 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 60
VENALOT
10207 ESPECIFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E
MÉTODOS ANALÍTICOS
COMERCIAL 1.0639.0117.003-1 24 Meses
15 MG + 90 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 6
VENALOT
10207 ESPECIFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E
MÉTODOS ANALÍTICOS
COMERCIAL 1.0639.0117.004-1 24 Meses
15 MG + 90 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10
VENALOT
10207 ESPECIFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E
MÉTODOS ANALÍTICOS
COMERCIAL 1.0639.0117.005-8 24 Meses
15 MG + 90 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 30
VENALOT
10207 ESPECIFICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E
MÉTODOS ANALÍTICOS
ZYDUS NIKKHÔ FARMACÊUTICA LTDA 1.05651-0
DIVALPROATO DE SÓDIO
ANTICONSULSIVANTES
ZYVALPREX 25351.415638/2007-77 08/2018
COMERCIAL 1.5651.0018.001-0 36 Meses
250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 20
ZYVALPREX
10219 SIMILAR - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE
DIVALPROATO DE SÓDIO + ÁCIDO CÍTRICO
ANTICONSULSIVANTES
ZYVALPREX 25351.415638/2007-77 08/2018
COMERCIAL 1.5651.0018.002-9 36 Meses
500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 20
ZYVALPREX
10219 SIMILAR - AMPLIAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE

Ministério da Saúde

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO
E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA Nº 49, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e de não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.122427/2019-15, 0011756278.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta dos referidos medicamentos ao SUS.

Art. 2º Não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do SUS.

Parágrafo único. A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 317, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 15 de outubro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos.

CAPÍTULO I

DO PRAZO DE VALIDADE DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 2º Fica estabelecido o prazo de 10 (dez) anos para o registro de medicamentos.

Art. 3º Para os medicamentos que tenham o registro concedido mediante anuência de Termo de Compromisso, fica estabelecido o prazo de validade inicial do registro de 3 (três) anos.

Parágrafo único. Para os medicamentos citados no caput deste artigo, o registro passará a ter validade de 5 (cinco) anos após a primeira renovação e de 10 (dez) anos após a segunda renovação.

Art. 4º Os medicamentos sujeitos à notificação são isentos de registro e sua notificação está dispensada de renovação.

Art. 5º A manutenção da regularização dos medicamentos isentos de registro e sujeitos à notificação fica vinculada ao cumprimento dos requisitos técnicos desta Resolução, das normas específicas que estabelecem a notificação de medicamentos e da declaração de interesse na continuidade da comercialização dos medicamentos a cada 10 (dez) anos, contados a partir do dia de efetivação da notificação do medicamento junto à Anvisa.

§1º O interesse na continuidade da comercialização dos medicamentos notificados deverá ser declarado no sistema eletrônico da Anvisa, nos últimos 5 (seis) meses do decênio de regularização.

§2º A ausência da declaração de interesse na continuidade da comercialização resultará no cancelamento da regularização do produto.

§3º O responsável pela regularização de medicamentos notificados que pretender não mais comercializá-los deverá proceder com o cancelamento de suas regularizações junto ao sistema eletrônico da Anvisa.

CAPÍTULO II

DA DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA PARA A RENOVAÇÃO DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 6º A petição de renovação de registro de medicamentos deve ser instruída com os seguintes documentos:

I - Formulários de petição, devidamente preenchidos e assinados;
II - Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - Comprovante de comercialização do medicamento, por forma farmacêutica e concentração, durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado;

IV - Para os medicamentos citados no parágrafo único do art. 3º, comprovante de protocolação do envio da documentação comprobatória do atendimento aos compromissos concluídos ou justificativa da sua ausência.

§1º No caso de laboratórios oficiais e empresas que comercializem o medicamento exclusivamente sob demanda pública, poderá ser apresentada justificativa de não comercialização no período.

§2º No caso de medicamentos que tiveram a sua fabricação descontinuada durante o período previsto no inciso III, devidamente notificada na Anvisa, a empresa deve apresentar documento com manifestação de interesse em manter o registro e justificativa técnica.

Art. 7º A Anvisa poderá, a seu critério, a qualquer momento do período de validade da regularização e mediante justificativa técnica, exigir provas adicionais e requerer novos estudos para comprovação de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 8º Os prazos e procedimentos para o peticionamento da renovação do registro de medicamentos estão estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 250, de 20 de outubro de 2004, e suas atualizações.

Art. 9º Os prazos de validade de registro concedidos anteriormente à vigência desta Resolução ficam automaticamente prorrogados para 10 (dez) anos, contados a partir da concessão do registro ou da última renovação.

Parágrafo único. Excluem-se do disposto no caput os medicamentos registrados mediante Termo de Compromisso, que seguirão os prazos previstos no art. 3º.

Art. 10. As petições de renovação de registro já protocoladas e pendentes de decisão da Anvisa serão avaliadas nos termos desta Resolução.

Art. 11. O Item 1 do art. 12 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 58, de 28 de março de 2003, passa a vigorar com a seguinte alteração:

Art. 12.
I, nos momentos da solicitação de registro ou isenção de registro de produtos na ANVISA;

....." (NR)

Art. 12. Ficam revogados:

V - os itens 18, 19, 23 e 24.4 do capítulo II e o item 5 do capítulo III do Anexo da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003;

II - o § 4º do art. 7º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006, alterada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 107, de 5 de setembro de 2016;

III - o art. 37 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009;

IV - os arts. 48 e 49 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011;

V - os arts. 118 e 119 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011;

VI - o art. 36 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011;

VII - os arts. 35, 37 e 45 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014;

VIII - os Incisos II e V e o parágrafo único do art. 18 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 29 de maio de 2014;

IX - o art. 47 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017;

X - os §§ 3º e 4º do art. 10 e o art. 36 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 238, de 25 de julho de 2018;

Art. 13. Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

CONSULTA PÚBLICA Nº 730, DE 14 DE OUTUBRO DE 2019

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 8 de outubro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de atualização da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que dispõe sobre a classificação de risco, o regime de registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: (http://formus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=50936)

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu "resultado", inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde - GGTPS, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais - AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.925149/2019-62

Assunto: Proposta de atualização da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que dispõe sobre a classificação de risco, o regime de registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema nº 8.1 - Registro, pós-registro, cadastro ou notificação de produtos para saúde

Área responsável: Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde - GGTPS

Diretor Relator: Antônio Barra Torres

CONSULTA PÚBLICA Nº 731, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 15 de outubro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que inclui as culturas: abacaxi e caqui, com LMR e IS "Não determinado", na modalidade de emprego (aplicação) foliar, na monografia do ingrediente ativo A04 - ÁCIDO GIBERÉLICO, contido na Relação de Monografias dos Ingredientes Ativos de Agrotóxicos, Domissanitários e Preservantes de Madeira, publicada por meio da Resolução - RE nº 165, de 29 de agosto de 2003, no Diário Oficial da União de 2 de setembro de 2003.



RETIFICAÇÃO

Na Resolução - RE nº. 1.624, de 21 de maio de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº. 98, de 25 de maio de 2020, Seção 1, Pág. 194, referente ao processo 25351.127616/2019-96.

Onde se lê:

BLAU FARMACÊUTICA S.A. 58430828000160
Oxaliplatina 25351.127616/2019-96 05/2030
155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0193374/19-4
1.1637.0163.001-9 24 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD AMB X 10 ML
1.1637.0163.002-7 24 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CX 10 FA VD AMB X 10 ML
1.1637.0163.003-5 24 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD AMB X 20 ML
1.1637.0163.004-3 24 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CX 10 FA VD AMB X 20 ML
Leia-se:
BLAU FARMACÊUTICA S.A. 58430828000160
Oxaliplatina 25351.127616/2019-96 05/2030
155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0193374/19-4
1.1637.0163.001-9 18 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD AMB X 10 ML
1.1637.0163.002-7 18 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CX 10 FA VD AMB X 10 ML
1.1637.0163.003-5 18 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD AMB X 20 ML
1.1637.0163.004-3 18 Meses
5 MG/ML SOL INJ IV CX 10 FA VD AMB X 20 ML

RETIFICAÇÃO

Na Resolução - RE nº. 313, de 30 de janeiro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº. 23, de 3 de fevereiro de 2020, Seção 1, Pág. 85, referente ao processo 25351.533509/2019-01.

Onde se lê:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
acetilcisteína 25351.533509/2019-01 02/2025
11198 GENCERICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 2180899/19-6
(155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 128336/07-7 - 25351.100546/2007-95)
1.0043.1294.001-5 24 Meses
40 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED
1.0043.1294.002-3 24 Meses
40 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 100 ML + 60 CP MED
1.0043.1294.003-1 24 Meses
40 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP MED
1.0043.1294.004-1 24 Meses
40 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 120 ML + 60 CP MED
1.0043.1294.005-8 24 Meses
20 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED
1.0043.1294.006-6 24 Meses
20 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 100 ML + 60 CP MED
1.0043.1294.007-4 24 Meses
20 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP MED
1.0043.1294.008-2 24 Meses
20 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 120 ML + 60 CP MED
Leia-se:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
acetilcisteína 25351.533509/2019-01 08/2029
11198 GENCERICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 2180899/19-6
(155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 128336/07-7 - 25351.100546/2007-95)
1.0043.1294.001-5 24 Meses
40 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + COP
1.0043.1294.002-3 24 Meses
40 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 100 ML + 60 COP
1.0043.1294.003-1 24 Meses
40 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP
1.0043.1294.004-1 24 Meses
40 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 120 ML + 60 COP
1.0043.1294.005-8 24 Meses
20 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + COP
1.0043.1294.006-6 24 Meses
20 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 100 ML + 60 COP
1.0043.1294.007-4 24 Meses
20 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP
1.0043.1294.008-2 24 Meses
20 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 120 ML + 60 COP

5ª DIRETORIA

GERÊNCIA-GERAL DE PORTOS, AEROPORTOS, FRONTEIRAS E RECINTOS ALFANDEGADOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.996, DE 2 DE OUTUBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 189, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno da Anvisa aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, e ainda amparado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 346, de 16 de dezembro de 2002, resolve:

Art. 1º Conceder Autorização Especial de Funcionamento em conformidade com o disposto no anexo

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

NORBERTO POLLA DE CAMPOS

ANEXO

EMPRESA: DAWLOG LOGÍSTICA E HAGARAGEM LTDA
ENDEREÇO: AV. FERNANDO FERRARI, Nº 3800
BAIRRO: AEROPORTO
MUNICÍPIO: VITÓRIA
UF: ES
CEP: 29075-920
CNPJ: 01.122.809/0002-30
PROCESSO: 25748.271118/2019-26 (EXP. 0412336/19-1)
AUTORIZ/MS: 9.90936-2
ÁREA: PAF
ATIVIDADE: Prestação de serviço de armazenagem de substâncias e de medicamentos sob controle especial em recintos alfandegados.

4ª DIRETORIA
GERÊNCIA-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.923, DE 29 DE SETEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

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

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

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

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

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS
ENDEREÇO: LITTLE CONNELL, NEWBRIDGE, CO. KILDARE. - PAÍS: IRLANDA - CÓDIGO ÚNICO: A.0636

EMPRESA SOLICITANTE: WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 61.072.393/0001-33

AUTORIZ/MS: 1021101 - EXPEDIENTE(S): 0950547/20-4

Sólidos não estéreis (Hormônios): Comprimidos; Comprimidos Revestidos

Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.924, DE 29 DE SETEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) empresa(s) constante(s) no ANEXO, a Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem de Medicamentos.

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

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

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

ANEXO

EMPRESA: DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS BRASIL MIRACEMA LTDA - CNPJ: 03.946.428/0001-10 - AUTORIZ/MS: 1053440 - AE: 1211616

ENDEREÇO: RUA MARCÍLIO DE POLY, S/N - GALPÕES 1 E 2, PARQUE DE EXPOSIÇÕES JAMIL CARDOSO

MUNICÍPIO: MIRACEMA - UF: RJ - EXPEDIENTE: 2889382/20-6

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.925, DE 29 DE SETEMBRO DE 2020

O Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regulamento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) Empresa(s) constante(s) no ANEXO, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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

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

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

ANEXO

EMPRESA: BLAU FARMACÊUTICA S.A. - CNPJ: 58.430.828/0002-40 - AUTORIZ/MS: 1016377

ENDEREÇO: AVENIDA IVO MARIO ISAAC PIRES, Nº 7602

MUNICÍPIO: COTIA - UF: SP - EXPEDIENTE: 0881549/20-7

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Citotóxicos): Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos

Sólidos não estéreis (Embalagem secundária)

EMPRESA FABRICANTE: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG

ENDEREÇO: EISENBAHNSTRASSE 2 - 4, 88085 LANGENARGEN - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0626

EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS PFIZER LTDA - CNPJ: 46.070.868/0036-99

AUTORIZ/MS: 1002166 - EXPEDIENTE(S): 0450259/20-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel); Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: LG CHEM, LTD.

ENDEREÇO: 129, SEOKAM-RO, IKSAN-SI, JEOLLABUK-DO - PAÍS: CORÉIA DO SUL - CÓDIGO ÚNICO: A.0376

EMPRESA SOLICITANTE: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92

AUTORIZ/MS: 1083267 - EXPEDIENTE(S): 0202639/20-7

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: GENZYME LIMITED

ENDEREÇO: 37 HOLLANDS ROAD, HAVERHILL, CB9 8PU - PAÍS: REINO UNIDO - CÓDIGO ÚNICO: A.0254

EMPRESA SOLICITANTE: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92

AUTORIZ/MS: 1083267 - EXPEDIENTE(S): 0202638/20-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)

EMPRESA FABRICANTE: PFIZER PHARMACEUTICALS LLC

ENDEREÇO: ROAD #2 KM 58.2, BARCELONETA, PUERTO RICO (PR) 00617 - PAÍS: PORTO RICO - CÓDIGO ÚNICO: A.0498

EMPRESA SOLICITANTE: WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 61.072.393/0001-33

AUTORIZ/MS: 1021101 - EXPEDIENTE(S): 0803496/20-6

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos Revestidos

EMPRESA: LABORVIDA LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. - CNPJ: 31.111.412/0001-22 - AUTORIZ/MS: 1000793



ENDEREÇO: RUA GRAVATAÍ, N° 20
MUNICÍPIO: RIO DE JANEIRO - UF: RJ - EXPEDIENTE: 0140077/20-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA: LABORATORIOS SERVIER DO BRASIL LTDA - CNPJ: 42.374.207/0001-76 - AUTORIZ/MS: 1012787

ENDEREÇO: ESTRADA DOS BANDEIRANTES, 4211
MUNICÍPIO: RIO DE JANEIRO - UF: RJ - EXPEDIENTE: 0950595/20-9
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos; Comprimidos Revestidos
Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Cápsulas

EMPRESA: AIR PRODUCTS BRASIL LTDA - CNPJ: 43.843.358/0003-50 - AUTORIZ/MS: 2200012

ENDEREÇO: RUA CARDOSO DOS SANTOS
MUNICÍPIO: MOGI DAS CRUZES - UF: SP - EXPEDIENTE: 0604299/20-6
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos Criogênicos Medicinalis

EMPRESA FABRICANTE: ASTRAZENCA PHARMACEUTICALS LP
ENDEREÇO: 587 OLD BALTIMORE PIKE, NEWARK, DELAWARE (DE) - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0051
EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENCA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00
AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 0991070/20-8
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: CANGENE BIOPHARMA INC
ENDEREÇO: 1111 SOUTH PICA, BALTIMORE, MARYLAND (MD) - 21230 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0129
EMPRESA SOLICITANTE: SHIRE FARMACÉUTICA BRASIL LTDA - CNPJ: 07.898.671/0001-60
AUTORIZ/MS: 1069791 - EXPEDIENTE(S): 0894894/20-0
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel); Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG
ENDEREÇO: SCHÜTZENSTRASSE 87 UND 99 - 101, 88212 RAVENSBURG - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0625

EMPRESA SOLICITANTE: ABBVIE FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 15.800.545/0001-50
AUTORIZ/MS: 1098607 - EXPEDIENTE(S): 1002472/20-2
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel); Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA: PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÉUTICA S.A. - CNPJ: 02.501.297/0001-02 - AUTORIZ/MS: 1041075

ENDEREÇO: RUA OLÍMPIO REZENDE DE OLIVEIRA, Nº 28
MUNICÍPIO: LAGOA DA PRATA - UF: MG - EXPEDIENTE: 0448752/20-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos; Pós

EMPRESA: DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 60.874.187/0001-84 - AUTORIZ/MS: 1004548

ENDEREÇO: ALAMEDA XINGU, Nº 766
MUNICÍPIO: BARUERI - UF: SP - EXPEDIENTE: 0374728/20-8
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos; Comprimidos Revestidos
Sólidos não estéreis (Embalagem secundária): Adesivos

EMPRESA FABRICANTE: BIOCON BIOLOGICS INDIA LIMITED
ENDEREÇO: BLOCK NO. B1, B2, Q13 OF Q1 AND W20 AND UNIT 518, 1ST FLOOR, BLOCK B4, SPECIAL ECONOMIC ZONE, PLOT NO. 2, 3, 4, & 5, PHASE IV, BOMMASANDRA-JIGANI LINK ROAD, BOMMASANDRA POST, BENGALURU - 560 099 - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0106

EMPRESA SOLICITANTE: MYLAN LABORATORIOS LTDA - CNPJ: 11.643.096/0001-22
AUTORIZ/MS: 1088307 - EXPEDIENTE(S): 1047652/20-0
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA: AIR PRODUCTS BRASIL LTDA - CNPJ: 43.843.358/0003-50 - AUTORIZ/MS: 2200012

ENDEREÇO: RUA CARDOSO DOS SANTOS
MUNICÍPIO: MOGI DAS CRUZES - UF: SP - EXPEDIENTE: 0604276/20-6
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Gases Medicinalis (Embalagem primária): Gases Medicinalis

EMPRESA FABRICANTE: SHENZHEN TECDOW PHARMACEUTICAL CO., LTD.
ENDEREÇO: NO.19, GAOXINZHONGYI ROAD, NANSHAN DISTRICT, SHENZHEN, GUANGDONG PROVINCE - PAÍS: CHINA, REPÚBLICA POPULAR - CÓDIGO ÚNICO: A.0581

EMPRESA SOLICITANTE: MYLAN LABORATORIOS LTDA - CNPJ: 11.643.096/0001-22
AUTORIZ/MS: 1088307 - EXPEDIENTE(S): 2584651/20-3
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: GLAXO WELLCOME PRODUCTION
ENDEREÇO: 23, RUE LAVOISIER, ZONE INDUSTRIELLE N° 2, 27000 EVREUX - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0262

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(S): 0301131/20-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Suspensões Aérossóis

EMPRESA FABRICANTE: GLAXOSMITHKLINE INC.
ENDEREÇO: 7333 MISSISSAUGA ROAD, MISSISSAUGA, ONTARIO L5N 6L4 - PAÍS: CANADÁ - CÓDIGO ÚNICO: A.0274

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(S): 0226521/20-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Soluções; Suspensões

EMPRESA FABRICANTE: ACS DOBFAR S.P.A.
ENDEREÇO: VIA A. FLEMING, 2 - 37135 VERONA - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0277

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(S): 0226521/20-6
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Cefalosporínicos): Pós com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: BAYER AG
ENDEREÇO: MÜLLERSTRASSE 178, 13353, BERLIM - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0091

EMPRESA SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 45.987.013/0001-34
AUTORIZ/MS: 1000290 - EXPEDIENTE(S): 0841995/20-6

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)

EMPRESA FABRICANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.
ENDEREÇO: 770 SUMNEYTOWN PIKE, WEST POINT, PENNSYLVANIA (PA) 19486 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0403

EMPRESA SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 45.987.013/0001-34
AUTORIZ/MS: 1000290 - EXPEDIENTE(S): 1034681/20-6

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel); Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica
Produtos estéreis: Soluções com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: PRODUCTOS CIENTÍFICOS S.A. DE C.V., LABORATORIOS CARNOT.

ENDEREÇO: NICOLÁS SAN JUAN, 1046 COLONIA DEL VALLE. CIUDADE DO MÉXICO. - PAÍS: MÉXICO - CÓDIGO ÚNICO: A.0514

EMPRESA SOLICITANTE: HEMAFARMA COM E IND FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 30.332.829/0001-52
AUTORIZ/MS: 1010360 - EXPEDIENTE(S): 1114534/20-0

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Hormônios): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: GLAXO WELLCOME PRODUCTION
ENDEREÇO: 23, RUE LAVOISIER, ZONE INDUSTRIELLE N° 2, 27000 EVREUX - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0262

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(S): 0301166/20-0

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Pós

EMPRESA: BLAU FARMACÉUTICA S.A. - CNPJ: 58.430.828/0002-40 - AUTORIZ/MS: 1016377

ENDEREÇO: AVENIDA IVO MARIO ISAAC PIRES, Nº 7602
MUNICÍPIO: COTIA - UF: SP - EXPEDIENTE: 0881508/20-9

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Citotóxicos): Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA: DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 60.874.187/0001-84 - AUTORIZ/MS: 1004548

ENDEREÇO: ALAMEDA XINGU, Nº 766
MUNICÍPIO: BARUERI - UF: SP - EXPEDIENTE: 0374727/20-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Semissólidos não estéreis: Geis; Pomadas

EMPRESA FABRICANTE: CATALENT GERMANY SCHORNDORF GMBH
ENDEREÇO: STEINBEISSTRASSE 1 UND 2, 73614, SCHORNDORF - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0134

EMPRESA SOLICITANTE: PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÉUTICA S.A. - CNPJ: 02.501.297/0001-02
AUTORIZ/MS: 1041075 - EXPEDIENTE(S): 0076554/20-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária): Cápsulas Moles

EMPRESA FABRICANTE: SMITHKLINE BEECHAM PHARMACEUTICALS
ENDEREÇO: CLARENDON ROAD, WORTHING, BN14 8QH - PAÍS: REINO UNIDO - CÓDIGO ÚNICO: A.0588

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(S): 0226524/20-5

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Penicilínicos): Pós Liofilizados

EMPRESA: PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÉUTICA S.A. - CNPJ: 02.501.297/0001-02 - AUTORIZ/MS: 1041075

ENDEREÇO: RUA OLÍMPIO REZENDE DE OLIVEIRA, Nº 28
MUNICÍPIO: LAGOA DA PRATA - UF: MG - EXPEDIENTE: 0448749/20-3

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Semissólidos não estéreis: Cremes; Geis; Pomadas

EMPRESA FABRICANTE: FRESINIUS KABI AUSTRIA GMBH
ENDEREÇO: ESTERMANNSTRASSE 17, 4020 LINZ - PAÍS: ÁUSTRIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0232

EMPRESA SOLICITANTE: DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 60.874.187/0001-84
AUTORIZ/MS: 1004548 - EXPEDIENTE(S): 0906270/20-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Xaropes

EMPRESA FABRICANTE: GENZYME IRELAND LIMITED
ENDEREÇO: IDA INDUSTRIAL PARK, OLD KILMEADEN ROAD, WATERFORD - PAÍS: IRLANDA - CÓDIGO ÚNICO: A.0253

EMPRESA SOLICITANTE: SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 10.588.595/0010-92
AUTORIZ/MS: 1083267 - EXPEDIENTE(S): 0202640/20-5

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas

EMPRESA FABRICANTE: GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.
ENDEREÇO: 99-105 CUZA-VODA STR., TÂRGU-MURES, JUDEU MURES, 540306 - PAÍS: ROMÊNIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0537

EMPRESA SOLICITANTE: BIOLAB FARMA GENERICOS LTDA - CNPJ: 33.150.764/0001-12
AUTORIZ/MS: 1004929 - EXPEDIENTE(S): 0977607/20-8

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas

EMPRESA FABRICANTE: SCHERING PLOUGH, S.A. DE C.V.
ENDEREÇO: AV. 16 DE SEPTIEMBRE Nº 301, C.P. 16090, XALTÓCAN, KOCHIMILCO, DISTRITO FEDERAL - PAÍS: MÉXICO - CÓDIGO ÚNICO: A.0567

EMPRESA SOLICITANTE: SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 03.560.974/0001-18
AUTORIZ/MS: 1001711 - EXPEDIENTE(S): 0894825/20-8

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Comprimidos Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: SMITHKLINE BEECHAM PHARMACEUTICALS
ENDEREÇO: CLARENDON ROAD, WORTHING, BN14 8QH - PAÍS: REINO UNIDO - CÓDIGO ÚNICO: A.0588

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(S): 0226528/20-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Penicilínicos): Comprimidos Revestidos; Pós



002426



MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA no exercício de suas atribuições certifica que a empresa abaixo é periodicamente inspecionada e monitorada pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e que cumpre com as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação dadas pela legislação brasileira, a qual está em consonância com as recomendações da Organização Mundial de Saúde.

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA

ESTRADA DOS BANDEIRANTES, 4211

RIO DE JANEIRO Rio de Janeiro

BRASIL

Linha(s) de Produção:

- 1) Sólidos não estéreis: Comprimidos; Comprimidos Revestidos
- 2) Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Cápsulas

Válido até: 05/10/2022

Publicado no Diário Oficial da União por meio da Resolução - RE n.º: 3.925, na data de: 05/10/2020

Solicitado por: LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA, CNPJ: 42.374.207/0001-76

Documento emitido eletronicamente às: 15:02:33 do dia 20/10/2020 (Data/Hora de Brasília - DF)

Código de controle do comprovante: RJSO.PHVX.L1SN.83YG.9409.HTUX.S17G.WRU2.PSQR.M3X8

Verifique a autenticidade deste documento no endereço: http://www9.anvisa.gov.br/Peticionamento/validarcertificadoBPF_BPDA/

002427



MINISTRY OF HEALTH
BRAZILIAN HEALTH REGULATORY AGENCY

GOOD MANUFACTURING PRACTICES CERTIFICATE

The Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), under its duties, certifies the company indicated below is periodically inspected and monitored by the National Health Surveillance System and complies with the Good Manufacturing Practices guidelines given by Brazilian legislation, which is in accordance with the recommendations of the World Health Organization.

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA

ESTRADA DOS BANDEIRANTES, 4211

RIO DE JANEIRO Rio de Janeiro

BRASIL

Manufacturing Lines:

- 1) Non Sterile Solids: Tablets; Coated Tablets
- 2) Non Sterile Solids (Primary Packaging; Secondary Packaging): Capsules

Valid until: 10/05/2022

Published on the Brazilian Official Gazette – Resolution – RE n.º: 3.925, on: 10/05/2020

Requested by: LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA, CNPJ: 42.374.207/0001-76

Document electronically issued at: 15:02:33 on 10/20/2020 (Date/Brasilia Time Zone - UTC/GMT -3 hours)

Safety Control Code: RJSO.PHVX.L1SN.83YG.9409.HTUX.S17G.WRU2.PSQR.M3X8

Check the authenticity on: http://www9.anvisa.gov.br/Peticionamento/validarcertificadoBPF_BPDA/



002428

Bula Profissional de Saúde

002429



Vastarel® MR

**Laboratórios Servier do Brasil
Comprimidos revestidos
35 mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**VASTAREL® MR**

dicloridrato de trimetazidina 35mg

APRESENTAÇÕES

Caixas contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de VASTAREL® MR contém:

dicloridrato de trimetazidina 35 mg

(equivalente a 27,48 mg de trimetazidina)

Excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico dihidratado, dióxido de silício, macrogol, glicerol, hipromelose, óxido férrico vermelho, dióxido de titânio, povidona e estearato de magnésio.

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

VASTAREL® MR é indicado no tratamento da cardiopatia isquêmica e na insuficiência cardíaca de causa isquêmica em pacientes que utilizam outros medicamentos concomitantes para o tratamento desta doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os benefícios clínicos da trimetazidina no tratamento da cardiopatia isquêmica foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado.

Estudo multicêntrico de avaliação da eficácia anti-isquêmica e tolerabilidade de VASTAREL® MR em pacientes com angina estável previamente tratados com medicamento antianginoso convencional. Os resultados apontaram uma melhora significativa na capacidade e tolerância ao exercício. Outros resultados apontam uma redução significativa da ocorrência de episódios de angina e do consumo de nitratos, sugerindo que VASTAREL® MR seja eficaz e bem tolerado, como combinação no tratamento para doenças arteriais coronarianas em pacientes diabéticos não controlados com agentes hemodinâmicos.

Referência Bibliográfica: Szwed, H et al: The antiischaemic effects of and tolerability of trimetazidine in Coronary Diabetic Patients. A Sub-study from Trimpol-1. Cardiovascular Drugs and Therapy 1999;13:217-222

Estudo multicêntrico aberto de avaliação da eficácia anti-isquêmica e tolerabilidade de VASTAREL® MR em pacientes acima de 65 anos com doença arterial coronariana e tratados com VASTAREL® MR em combinação com tratamento hemodinâmico prévio. Os resultados apontaram uma melhora significativa na capacidade e tolerância ao exercício. Outros resultados apontam uma redução significativa da ocorrência de episódios de angina e do consumo de nitratos, sugerindo que VASTAREL® MR seja eficaz e bem tolerado, como combinação no tratamento para doenças arteriais coronarianas em pacientes idosos com angina pectoris.

Referência Bibliográfica: Szwed, H et al: The antiischaemic effects of and tolerability of trimetazidine in elderly patients with angina pectoris. Clin Drug Invest 2000 jan; 19 (1):1-8.

Estudo randomizado placebo controlado, duplo cego, constatou que o tratamento com VASTAREL® MR melhorou a função ventricular esquerda, sintomas, metabolismo glicêmico e função endotelial. A alteração do substrato preferencial para obtenção de energia de ácidos graxos para metabolismo glicêmico por VASTAREL® MR surge como um tratamento adjunto efetivo em pacientes com diabetes com cardiomiopatia pós-isquêmica.

Referência Bibliográfica: Fragasso, G et al: Short and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *American Heart J* 2003; 146: e18.

Num estudo com 426 pacientes, randomizado, duplo cego e controlado por placebo (TRIMPOL-II), a trimetazidina (60 mg/dia) adicionada ao metoprolol 100 mg diários (50 mg duas vezes ao dia) durante 12 semanas, melhorou significativamente os sintomas clínicos e os parâmetros das provas de esforço, quando comparados com o placebo: duração total do exercício + 20,1s, $p=0,023$; carga total +0,54 METs, $p=0,001$; tempo para o aparecimento de infra desnivelamento de 1 mm no segmento ST +33,4s, $p=0,003$; tempo para o aparecimento da angina +33,9s, $p<0,001$; crises anginosas por semana -0,73, $p=0,014$ e consumo de nitratos de ação rápida por semana, -0,63, $p=0,032$, sem alterações hemodinâmicas.

Referência Bibliográfica: Szwed, H et al, Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J*, Vol. 22, issue 24, December 2001.

Num estudo com 223 pacientes, randomizados, duplo cego e controlado por placebo (Sellier), um comprimido de liberação modificada de 35 mg (duas vezes ao dia) adicionado a 50 mg de atenolol (uma vez ao dia) durante 8 semanas, produziu, um aumento significativo (+34,4s, $p=0,03$) no tempo necessário ao aparecimento de infra desnivelamento de 1 mm no segmento ST nas provas de esforço, no subgrupo de pacientes ($n=173$), quando comparado com o placebo, após 12 horas da administração do medicamento. Foi também identificada uma diferença significativa no tempo para o aparecimento da angina pectoris ($p=0,049$). Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi encontrada para os outros objetivos secundários (duração total do exercício, carga total e resultados clínicos).

Referência Bibliográfica: Sellier P, Broustet J. Assessment of anti-ischaemic and anti-anginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo- controlled study. *American Journal of Cardiovascular Drugs: drugs devices and other interventions* 2003;3(5):361-369. (PE32583)

Em um estudo randomizado, duplo-cego, 3 meses com 1962 pacientes (Estudo VASCO) foi comparado o uso de 50mg/dia de atenolol associado a 2 doses de trimetazidina (70mg/dia e 140mg/dia) VS placebo. Na população em geral, incluindo os pacientes sintomáticos e assintomáticos, o uso da trimetazidina não demonstrou o benefício, tanto nos objetivos ergométricos (duração total do exercício, tempo para surgir 1 mm ST e tempo para o aparecimento da angina) como clínicos. Contudo, no subgrupo de pacientes sintomáticos ($n=1574$) definidos numa análise *post-hoc*, a trimetazidina (140 mg) melhorou significativamente a duração total do exercício (+23,8s versus +13,1s placebo; $p=0,001$) e o tempo para o aparecimento da angina (+43,6s versus +32,5s placebo; $p=0,005$).

Referência Bibliográfica: Danchin N, et al. Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis. *Cardiology* 2011;120:59-72

Foi realizado um estudo de acompanhamento médio de 13 ± 3 meses com 55 pacientes com insuficiência cardíaca num modelo aberto, onde estes foram alocados aleatoriamente. Um grupo foi tratado com terapia convencional em associação à trimetazidina (20mg três vezes ao dia) (28 pacientes) enquanto o outro com terapia convencional (27 pacientes). No grupo que utilizou trimetazidina, a classe funcional NYHA melhorou significativamente comparada com o grupo da terapia convencional isolada ($p < 0,0001$). A associação da trimetazidina reduziu significativamente o índice diastólico de dilatação cardíaca (de 98 ± 36 ml para 81 ± 27 ml, $p=0,04$) e aumentou a fração de ejeção de $36 \pm 7\%$ para $43 \pm 10\%$ ($p=0,002$).

Referência Bibliográfica: Fragasso, G et al: A Randomized Clinical Trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 48 nº,2006; 992-998.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Ao preservar o metabolismo energético das células expostas a hipóxia ou isquemia, a trimetazidina previne a diminuição nos níveis intracelulares de ATP, assegurando assim o bom funcionamento das bombas iônicas e do fluxo transmembranar de sódio-potássio, enquanto mantém a homeostase celular.

A Trimetazidina inibe a β -oxidação dos ácidos graxos por bloqueio da cadeia longa da 3-cetoacil CoA tiolase, que aumenta a oxidação da glicose. Numa célula isquêmica, a energia obtida durante a oxidação da glicose requer menos consumo de oxigênio do que no processo de β -oxidação. A potencialização da oxidação da glicose otimiza o processo de energia celular, e com isso mantém o metabolismo energético apropriado durante a isquemia.

Efeitos Farmacodinâmicos

Nos pacientes com cardiopatia isquêmica, a trimetazidina atua como um agente metabólico preservando os níveis intracelulares de fosfatos de alta energia miocárdicos. Os efeitos anti-isquêmicos são alcançados sem efeitos hemodinâmicos concomitantes.

Propriedades farmacológicas:

A trimetazidina é um agente anti-isquêmico de ação exclusivamente metabólica, que age independentemente de quaisquer alterações hemodinâmicas. Como demonstrado em estudos com miócitos isolados, VASTAREL[®] MR otimiza o metabolismo cardíaco durante e após a isquemia, através da transferência do metabolismo do ácido graxo para o metabolismo da glicose. Estimulando esta via, a trimetazidina restabelece o elo entre glicólise e oxidação da glicose e mantém a produção de ATP, beneficiando a viabilidade dos miócitos e a própria função cardíaca. Através deste exclusivo mecanismo de ação, a trimetazidina reduz o acúmulo de lactato na célula, minimizando a acidose intracelular e preservando, dessa forma, a integridade das membranas intra e extracelulares, além de assegurar o funcionamento das bombas iônicas e o fluxo transmembrana de sódio e potássio, mantendo a homeostase celular. Estas propriedades anti-isquêmicas foram amplamente confirmadas em estudos clínicos, tanto em regime de monoterapia quanto em associação. Graças a seu exclusivo modo de ação metabólico, a trimetazidina reduz as crises de angina, aumenta a tolerância ao exercício e melhora a contratilidade cardíaca dos pacientes coronariopatas sem modificar seus parâmetros hemodinâmicos sistêmicos. Esta importante eficácia anti-isquêmica foi confirmada em monoterapia versus placebo e versus drogas de referência, e é também observada na terapia em associação.

Estudos clínicos demonstraram que o uso de trimetazidina em pacientes portadores de insuficiência cardíaca resulta em: aumento da capacidade funcional (conforme classificação da New York Heart Association), aumento da capacidade física (conforme teste ergométrico em esteira), redução nos volumes ventriculares e aumento da contratilidade cardíaca (conforme ecocardiograma) e redução dos níveis séricos de BNP - Brain Natriuretic Peptide (conforme dosagem sanguínea).

Por apresentar eficácia anti-isquêmica exclusivamente por ação metabólica, a trimetazidina demonstrou ser altamente eficaz e segura tanto em monoterapia como em associação com drogas de efeito hemodinâmico (betabloqueadores, antagonistas do cálcio e nitratos), uma vez que não apresenta nenhum tipo de interação medicamentosa com estas drogas. Devido a um modo de ação totalmente diferente dos demais agentes anti-isquêmicos clássicos, a eficácia da trimetazidina é sinérgica quando usada em conjunto com outros agentes anti-isquêmicos, sem sobreposição.

Estudos em animais:

A atividade da trimetazidina sobre o metabolismo celular foi investigada em cães com insuficiência aórtica ou coronariana e em camundongos sob hipóxia severa, comprovando evitar:

- o acúmulo de lactato ao nível do tecido miocárdico;
- a redução da taxa de intermediários da glicólise ao nível da célula hepática.

O estudo do potencial energético celular, efetuado em ratos após injeção de vasopressina, e em camundongos sob hipóxia severa, demonstrou que a trimetazidina:

- evita, ao nível das células miocárdicas, a depleção das reservas energéticas de ATP;
- ao nível dos neurônios, evita a redução intracelular das reservas de ATP e de AMP cíclico;
- mantém, no hepatócito, a atividade funcional das enzimas mitocondriais, sede da produção energética celular.

A trimetazidina opõe-se, também, às modificações eletrofisiológicas induzidas pela isquemia:

- diminuindo a elevação do segmento ST no ECG de cães submetidos a infarto do miocárdio experimental;

002433

- após isquemia cerebral provocada em coelhos, facilita o aparecimento de uma atividade elétrica global ao EEG, e permite um retorno precoce à reatividade cortical.

Desta maneira, a trimetazina é capaz de:

- ajudar a manter o metabolismo energético no coração e órgãos neurosensoriais durante episódios de isquemia e hipóxia;
- reduzir a acidose intracelular e alterações no fluxo iônico transmembrana causado pela isquemia;
- diminuir a migração e infiltração de neutrófilos polinucleares em tecidos cardíacos isquêmicos e perfusados. Isto também reduz o tamanho dos infartos experimentais;
- exercer essa ação na ausência de qualquer efeito hemodinâmico direto.

Concluindo, a trimetazidina corrige os distúrbios metabólicos provocados pela isquemia experimental.

Estudos em seres humanos:

Estudos controlados em duplo-cego demonstraram que em pacientes coronariopatas, a trimetazidina:

- aumenta a reserva coronária, ou seja, retarda o aparecimento das alterações isquêmicas aos esforços (a partir do 15º dia de tratamento);
- diminui significativamente a frequência das crises anginosas;
- propicia uma redução significativa no consumo de nitratos;
- aumenta a capacidade de exercício;
- melhora a contratilidade cardíaca;

Um estudo de dois meses em pacientes recebendo atenolol 50mg, adicionando VASTAREL® MR 35mg produziu um aumento significativo no tempo de 1-mm na depressão do segmento ST em testes de esforço, quando comparado ao placebo, 12 horas após a administração do medicamento.

Propriedades farmacocinéticas:

Após a administração oral, a concentração máxima é atingida em torno de 5 horas (em média) após a tomada do comprimido. Durante as 24 horas, a concentração plasmática se mantém igual ou superior a 75% da concentração máxima para a 11ª hora.

O estado de equilíbrio é alcançado na 60ª hora, no máximo.

As características farmacocinéticas de VASTAREL® MR não são afetadas pela ingestão de alimentos.

O volume de distribuição aparente é de 4,8 L/kg; a fixação proteica da trimetazidina é fraca: seu valor medido in vitro é de 16%.

A eliminação da trimetazidina é feita principalmente por via urinária, essencialmente sob a forma inalterada.

A meia-vida de eliminação do VASTAREL® MR é, em média de 7 horas no paciente voluntário jovem e de 12 horas no idoso com mais de 65 anos.

O clearance total da trimetazidina é resultante de um clearance renal predominante que é diretamente relacionado ao clearance da creatinina e, em menor grau, a um clearance hepático que diminui com a idade.

Populações Especiais

Idosos

Um estudo clínico específico realizado com uma população idosa (com mais de 75 anos) utilizando uma posologia de 2 comprimidos de trimetazidina MR 35mg por dia, em duas tomadas, analisados por um método cinético de população, demonstrou um aumento de 2 vezes na exposição plasmática em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina abaixo de 30ml / min) em comparação com aqueles com depuração da creatinina acima de 60 ml / min.

A exposição à trimetazidina pode ser aumentada em pacientes idosos devido a uma diminuição da função renal relacionada à idade. Um estudo de farmacocinética especificamente realizado em idosos de 75-84 anos ou pacientes muito idosos (≥ 85 anos) demonstrou que, em caso de insuficiência renal moderada (depuração da creatinina entre 30 e 60 mL/min) aumentou 1,0 e 1,3 vezes, respectivamente, a exposição à trimetazidina em comparação com os participantes mais jovens (30-65 anos) com insuficiência renal moderada.

Nenhuma preocupação de segurança foi observada na população idosa em comparação com a população em geral.

Insuficiência renal

A exposição à trimetazidina aumenta em média 1,7 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina entre 30 e 60 mL/min) e, em média, 3,1 vezes nos pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina abaixo de 30 mL/min) em comparação com voluntários jovens saudáveis, com função renal normal.

Nenhuma preocupação de segurança foi observada nessa população em comparação à população em geral.

População pediátrica

A farmacocinética da trimetazidina não foi estudada na população pediátrica (menores de 18 anos).

Dados de segurança pré-clínica

A administração oral repetida em cães até uma dose de 40 vezes superior à dose terapêutica e ratos até uma dose 200 vezes superior não induziu qualquer morte e quaisquer modificações físicas, biológicas, anatomo-biológicas ou comportamentais.

A administração oral de uma dose 100 vezes superior à dose terapêutica em humanos não modificou a função reprodutiva: fertilidade, fertilização, gravidez, embriogênese, lactação, desenvolvimento peri e pós-natal e desempenho reprodutivo dos animais.

Não foi observada mutagenicidade em estudos in vitro e in vivo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- VASTAREL® MR está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a trimetazidina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
- Doença de Parkinson, sintomas parkinsonianos, tremores, síndrome da perna inquietada e outras alterações relacionadas ao movimento.
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento não é um tratamento curativo de uma crise de angina de peito e nem é indicado como tratamento inicial da angina instável ou infarto do miocárdio. Não é indicado na fase pré-hospitalar ou durante os primeiros dias de hospitalização.

No caso de uma crise de angina, a coronariopatia deve ser reavaliada e uma adaptação do tratamento deve ser considerada (tratamento com medicamento e possível revascularização).

A trimetazidina pode causar ou agravar os sintomas parkinsonianos (tremores, acinesia, hipertonia) que devem ser investigados regularmente, especialmente em pacientes idosos. Em casos duvidosos, os pacientes devem ser encaminhados para um neurologista para avaliação adequada. A ocorrência de alterações de movimento, tais como as dos sintomas parkinsonianos, síndrome da perna inquietada, tremores ou instabilidade da marcha deve levar à descontinuação definitiva do VASTAREL® MR.

Estes casos têm uma incidência baixa e são habitualmente reversíveis após a descontinuação do tratamento. A maioria dos pacientes se recuperaram no período de 4 meses após a descontinuação do VASTAREL® MR. Se os sintomas parkinsonianos persistirem por mais de 4 meses após a descontinuação do medicamento, deve ser solicitada a opinião de um neurologista.

Podem ocorrer quedas, relacionadas com a instabilidade postural ou hipotensão, em particular nos pacientes em tratamento anti-hipertensivo (ver item 9. Reações Adversas).

Recomenda-se precaução ao prescrever VASTAREL® MR para pacientes em que sejam esperadas uma maior exposição:

- Insuficiência Renal moderada (ver item 3. Característica Farmacológica).
- Pacientes idosos com mais de 75 anos (ver item 3. Característica Farmacológica).

002435

Pacientes com insuficiência renal:

Em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada é de 1 comprimido de 35mg de manhã durante o café da manhã.

Pacientes idosos:

Os pacientes idosos devido à diminuição da função renal relacionada com a idade, podem ter maior exposição à trimetazidina (ver item 3. Características Farmacológicas). Em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina [30-60] ml/min), a dose recomendada é de 1 comprimido de VASTAREL® MR de manhã durante o café da manhã. O ajuste da dose nos pacientes idosos deve ser realizado com cuidado.

População pediátrica:

A segurança e eficácia da trimetazidina em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Condução de veículos e operações de máquinas:

Nos estudos clínicos com a trimetazidina não se observaram efeitos hemodinâmicos, contudo, têm sido observados, na experiência pós-comercialização, casos de tonturas e sonolência (ver item 9. Reações adversas), o que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Gravidez:

Não existem dados sobre o uso de trimetazidina em mulheres grávidas. Estudos feitos em animais não demonstraram efeitos nocivos diretos e indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3. Característica Farmacológica). Como medida preventiva, é preferível evitar o uso de VASTAREL® MR durante a gravidez.

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

Lactação:

Desconhece-se se a trimetazidina / metabolitos são excretados no leite humano. Um risco para recém-nascidos e bebês não pode ser excluído.

VASTAREL® MR não deve ser usado durante a amamentação.

Fertilidade:

Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito sobre a fertilidade em ratos do sexo feminino e masculino (ver item 3. Características Farmacológicas).

Atletas:

Este medicamento contém uma substância ativa que pode causar uma reação positiva em testes de doping.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não foram observadas interações medicamentosas entre a trimetazidina e outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VASTAREL® MR deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) 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:

VASTAREL® MR é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos lenticulares de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos com copo de água, no momento das refeições.

A posologia recomendada é de 1 comprimido de 35mg duas vezes ao dia, um de manhã, durante o café da manhã e outro à noite, durante o jantar.

Os benefícios do tratamento devem ser avaliados após três meses e a trimetazidina deve ser descontinuada se não houver resposta ao tratamento.

A segurança e eficácia da trimetazidina em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas, definidas como eventos adversos possivelmente atribuíveis ao tratamento com trimetazidina, estão listadas usando a seguinte convenção de frequência: muito comum (>1/10); comum (>1/100, ≤1/10); incomum (>1/1.000, ≤1/100); rara (>1/10.000, ≤1/1.000); muito rara (≤1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

A tabela abaixo inclui as reações adversas de notificações espontâneas e literatura científica com o uso de VASTAREL® MR.

Classe de sistema de Órgãos	Frequência	Termo Preferido
Alterações do Sistema Nervoso	Comum	Tonturas, Cefaleia
	Desconhecido	Sintomas parkinsonianos (tremores, acinesia, hipertonia), instabilidade postural, síndrome da perna inquieta, outras alterações relacionadas ao movimento, normalmente reversível após descontinuação de tratamento. Alterações do sono (insônia, sonolência).
Distúrbios do ouvido e labirinto	Desconhecido	Vertigem
Alterações cardiovasculares	Rara	Palpitações, extrassístoles, taquicardia
Alterações Vasculares	Rara	Hipotensão, hipotensão ortostática que pode estar associada a mal-estar, vertigem ou queda, particularmente em pacientes que estão em tratamento anti-hipertensivo, vermelhidão.
Alterações gastrointestinais	Comum	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas e vômitos.
	Desconhecida	Constipação
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Comum	Erupção cutânea, prurido, urticária
	Desconhecido	Angioedema e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)
Alterações Gerais e condições de administração	Comum	Astenia
Alterações sanguíneas e do sistema linfático	Desconhecida	Agranulocitose, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica
Alterações hepatobiliares	Desconhecida	Hepatite

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

002437.100

10. SUPERDOSE

A informação disponível sobre a superdose de trimetazidina é limitada. O tratamento deverá ser sintomático.

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

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0055

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113
Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira
C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 - 76
Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/08/2021.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/06/2013	0449842/13-9	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> Resultados de Eficácia (item 2) O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4) Advertências e Precauções (item 5) 	<p>VPS</p> <p>VP e VPS</p>	<p>35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60</p>

002438

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/03/2014	0180781/14-1	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> • Advertências e Precauções (item 5) • O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4) 	VPS VP	35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/08/2015	0742876/15-6	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> Dizeres Legais 	VP e VPS	35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60

002440

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/01/2018	0064034/18-4	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> • Características Farmacológicas (item 3) • Contraindicações (item 4) • Advertências e Precauções (item 5) • Reações Adversas (item 9) • Superdose (item 10) 	VPS	<p>35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60</p>

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/10/2020	3467905207	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação do medicamento • Composição • Reações adversas • Dizeres legais 	VPS	35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60
							<ul style="list-style-type: none"> • Identificação do medicamento • Composição • Dizeres legais 	VP	

002444

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

002445

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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/08/2021		Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas (item 3) • Advertências e Precauções (item 5) • Reações adversas (item 9) 	VPS	35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30
							<ul style="list-style-type: none"> • O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4) • Quais os males que este medicamento pode me causar? (item 8) 	VP	35 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 60



Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

[Consultas](#) [Medicamentos](#) [Medicamentos](#)

Detalhe do Produto: JARDIANCE

Nome da Empresa Detentora do Registro	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	60.831.658/0001-77	Autorização	1.00.367-8
Processo	25351.203085/2013-43	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	21/07/2014
Nome Comercial	JARDIANCE	Registro	103670172	Vencimento do registro	07/2029
Princípio Ativo	empagliflozina			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			ATC	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional	

[Expandir Todas](#)

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 10 ATIVA	1036701720014	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses
2	25MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 30 ATIVA	1036701720022	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses
3	10MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 10 ATIVA	1036701720030	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses
4	10MG COM REV CT BL AL PLAS INCOLOR X 30 ATIVA	1036701720049	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	36 meses

[Voltar](#)

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.016, DE 25 DE JULHO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência, a pedido, dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos, radiofármacos e de insumos farmacêuticos ativos, sob os nºs 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.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

RAZÃO SOCIAL ASSUNTO DA PETIÇÃO DESISTIDA
NÚMERO DO PROCESSO EXPEDIENTE DE PEDIDO DE DESISTÊNCIA
EXPEDIENTE DA PETIÇÃO DESISTIDA

MARIAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA 10688- PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO-
Registro de Medicamento
25351.315652/2017-98 0608487/19-7 1127474/17-3

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA 1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia
25351.301929/2008-60 0594822/19-3 0473092/19-5
1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento
25351.301929/2008-60 0594822/19-3 0488259/19-8
1385 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento: Material para consulta AD HOC
25351.301929/2008-60 0594822/19-3 0502595/19-8

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.017, DE 25 DE JULHO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) sob os nºs de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação da análise da petição de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações 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.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

RAZÃO SOCIAL

NOME DO PRODUTO VALIDADE DO REGISTRO
NÚMERO DO PROCESSO NÚMERO DO EXPEDIENTE

1FARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA
Mentalol 07/2024
250010037508402 1189154188

ACCORD FARMACÊUTICA LTDA
cloridrato de epirrubina 07/2024
25351840177200883 1180753189

ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A
Bromazepam 07/2024
25351849249201802 1126919187
Andantol 07/2024
25351067252200311 0549771180
Topiramato 07/2024
25351011565201981 1205566182
Finasterida 07/2024
25351011684201934 1196732183
amoxicilina + clavulanato de potássio 07/2024
25351689231201837 1201133189
amoxicilina triidratada 07/2024
25351693834201833 1210704182
Bromazepam 07/2024
25351849249201802 1205028188

ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
Proto-itecan 07/2024
25351011120200768 0023444193

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Arixtra 07/2024
25351594140201602 1187753187

AUROBINDO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LIMITADA
cefuroxima sódica 07/2024
25351016252200433 0013204197
cloridrato de fluoxetina 07/2024
25351244352201013 0013202191

BAYER S.A.
Xarelto 07/2024
25351040441200851 0009713196

BELFAR LTDA
Renopril 07/2024
250000300139801 1214583181
Metronidazol 07/2024
25351058039200822 0056517192
Dermotrizol 07/2024
2500000125199 0081501192

BESINS HEALTHCARE BRASIL COMERCIAL E DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
Androgel 07/2024
25351567354201153 1205490189

BIOLAB FARMA GENERICOS LTDA
Olanzapina 07/2024
25351137671201074 1076297183

BLAU FARMACÊUTICA S.A.
Dnaren 12/2022
25351325262201315 0634081174
Cefton 10/2022
25351329545201385 0699223174
Vasoton 07/2024
25351325056201384 0031958199

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.
Jardiance 07/2024
25351203085201343 1033399181
Buscopan 07/2024
2599201090652 1094752183

BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A
Tilugen 07/2024
25351539216201154 1135836180
Bac-Sulftrin 07/2024
25351555617201109 0002900199
Clean Hair 12/2022
25351542921201191 0697452170

BRASTERAPICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Ambrol 07/2024
25000008449995 0046272191

CAZI QUÍMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA
Naluril 06/2023
250000040498831 2256469171

CELLERA FARMACÊUTICA S.A.
Cremederme 11/2022
25351125926201709 0551714171

COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A.
Milgamma 07/2024
25351261641201599 1126090184

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Anforin B 07/2024
250000205199967 1143071181

EMS S/A
maleato de enalapril + hidroclorotiazida 07/2024
25351067657200359 0031338196

EMS SIGMA PHARMA LTDA
SUCRAFILM 07/2024
25351663355201004 1210059185
NIKI 07/2024
25351725907201268 1209915185

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
cloridrato de ganisetrona 07/2024
25351071523200413 0014146191
losartana potássica 07/2024
25351004069200495 0006064190

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Farmanguinhos Osetamivir 07/2024
25351379184200962 1185177185

GERMED FARMACEUTICA LTDA
Norfloxacin 07/2024
25351026236200378 1207687182
Desonida 07/2024
25351051558200436 1207303182
Acetilcisteína 07/2024
2535102627200364 0046489199
Gabapentina 07/2024
25351550669200854 0055981194

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA
Betnovate 07/2024
25351244909200451 0978975188
Betnovate N 07/2024
25351039831200454 0978940185

GLENMARK FARMACÊUTICA LTDA
Blaztere 07/2024
25351071698201701 1205644188

HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA
cloridrato de fluoxetina 07/2024
25351227540200845 1126204184

HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA
Hycimet 10/2023
250000152259715 0072839190

IFAL INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMAC LTDA
aero-ifal 07/2024
25351108663200951 1147211181

LABORATÓRIO GROSS S. A.
Sepurin 07/2024
2599200621636 0939467182

LABORATÓRIOS BALDACCİ LTDA
Amiobal 07/2024
250000209119933 0052876195

LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA
Navelbine 07/2024
25351054217201846 0017733194

LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA
Navelbine 07/2024
25351234095200870 0017720192

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA
Diamicon 07/2024
2599201174973 1159883182



CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

EMPRESA: LABORATÓRIOS FERRING LTDA - CNPJ: 74.232.034/0005-71 - AUTORIZ/MS: 1028762 - AE: 1149764
 ENDEREÇO: Avenida DOUTOR ANTONIO JOÃO ABDALLA 260 LOTE AREA A QUADRA SETOR FERRING
 MUNICÍPIO: CAJAMAR - UF: SP - EXPEDIENTE: 0786520/18-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

EMPRESA: ULTRAMEGA DISTRIBUIDORA HOSPITALAR LTDA - EPP - CNPJ: 21.596.736/0001-44 - AUTORIZ/MS: 1139433 - AE: 1142141
 ENDEREÇO: RUA AUGUSTO LIMA, Nº 390 01 A GALPAO 02
 MUNICÍPIO: CAMARAGIBE - UF: PE - EXPEDIENTE: 0945605/19-8

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

EMPRESA: BASE MEDICAL DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS PRODUTOS HOSPITALARES E ODONTOLÓGICOS LTDA - CNPJ: 07.580.167/0001-18 - AUTORIZ/MS: 1088753 - AE: 1157449

ENDEREÇO: RUA E, QUADRA F, LOTE 15, Nº 440
 MUNICÍPIO: JEQUIÉ - UF: BA - EXPEDIENTE: 0244928/13-5

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.396, DE 9 DE JULHO DE 2020

O Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) Empresa(s) constante(s) no ANEXO, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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

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

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

ANEXO

EMPRESA: White Martins Gases Industriais LTDA - CNPJ: 35.820.448/0135-48 - AUTORIZ/MS: 2200001

ENDEREÇO: AVENIDA GETÚLIO VARGAS, 200
 MUNICÍPIO: JOÃO MONLEVADE - UF: MG - EXPEDIENTE: 2621309/19-4
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos Criogênicos Medicinais; Líquidos Criogênicos Medicinais

EMPRESA FABRICANTE: BAXTER HEALTHCARE CORPORATION
 ENDEREÇO: 21026 ALEXANDER COURT, HAYWARD, CA 94545 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0074

EMPRESA SOLICITANTE: BAXTER HOSPITALAR LTDA - CNPJ: 49.351.786/0001-80
 AUTORIZ/MS: 1006839 - EXPEDIENTE(s): 3346043/19-3
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Pós com Esterilização Terminal

EMPRESA FABRICANTE: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A
 ENDEREÇO: VIA SAN LEONARDO, 96 - 43122 PARMA - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0153

EMPRESA SOLICITANTE: CHIESI FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 61.363.032/0001-46
 AUTORIZ/MS: 1000580 - EXPEDIENTE(s): 3507962/19-5
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções com Preparação Asséptica; Suspensões com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA: SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 61.286.647/0001-16 - AUTORIZ/MS: 1000472

ENDEREÇO: RUA ANTONIO RASTEIRO FILHO (MARGINAL DA PR 445), 1920
 MUNICÍPIO: CAMBÉ - UF: PR - EXPEDIENTE: 2637965/19-3
 Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos; Pastilhas
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Hormônios); Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: CATALAN PHARMA SOLUTIONS, L.L.C.
 ENDEREÇO: 27225 SCHERER DRIVE NORTH, ST. PETERSBURG, FLORIDA (FL) 33716-1016 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0139

EMPRESA SOLICITANTE: ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA - CNPJ: 07.768.134/0001-04
 AUTORIZ/MS: 1077171 - EXPEDIENTE(s): 3220073/19-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel); Cápsulas Moles

EMPRESA: AIR LIQUIDE BRASIL LTDA - CNPJ: 00.331.788/0036-49 - AUTORIZ/MS: 2200003

ENDEREÇO: AV. MARIA ELIAS LISBOA SANTOS, QUADRA 5, LOTE 0001-E
 MUNICÍPIO: APARECIDA DE GOIÂNIA - UF: GO - EXPEDIENTE: 3370860/19-8
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Gases Medicinais (Embalagem primária); Gases Medicinais

EMPRESA: LINDE GASES LTDA - CNPJ: 60.619.202/0014-62 - AUTORIZ/MS: 2200005

ENDEREÇO: AV PARQUE OESTE, S/N - DISTRITO INDUSTRIAL
 MUNICÍPIO: MARACANAÚ - UF: CE - EXPEDIENTE: 0427663/19-9
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Gases Medicinais; Gases Medicinais

EMPRESA FABRICANTE: ELI LILLY AND COMPANY
 ENDEREÇO: LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS, INDIANA (IN) 46285 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0204

EMPRESA SOLICITANTE: ELI LILLY DO BRASIL LTDA - CNPJ: 43.940.618/0001-44
 AUTORIZ/MS: 1012603 - EXPEDIENTE(s): 1060970/20-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária); Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: SANDOZ GRUP SAGLIK URUNLERI IACLARI SANAYI VE TICARET A.S.

ENDEREÇO: GOSB İHSAN DEDE CAD. 900. SOK., TR-41480 GEBZE - KOCAELI. - PAÍS: TURQUIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0542

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10
 AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(s): 3469283/19-2
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

EMPRESA: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 60.831.658/0021-10 - AUTORIZ/MS: 1003678

ENDEREÇO: Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286
 MUNICÍPIO: ITAPEÇERICA DA SERRA - UF: SP - EXPEDIENTE: 3321497/19-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Cápsulas Moles; Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: MYLAN LABORATORIES LIMITED - BETA LACTAM DIVISION
 ENDEREÇO: 152/6 & 154/16 DORESANIPALYA, BILEKAHALLI, BANNERGHATTA ROAD, BANGALORE 560 076 - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0598
 EMPRESA SOLICITANTE: MYLAN LABORATORIOS LTDA - CNPJ: 11.643.096/0001-22
 AUTORIZ/MS: 1088307 - EXPEDIENTE(s): 0165212/20-9
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Penicilínicos); Pós com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: ASTELLAS PHARMA EUROPE B.V.
 ENDEREÇO: HOGEMAAT 2, MEPEL, 7942 JG - PAÍS: HOLANDA (PAÍSES BAIXOS) - CÓDIGO ÚNICO: A.0043

EMPRESA SOLICITANTE: ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA - CNPJ: 07.768.134/0001-04
 AUTORIZ/MS: 1077171 - EXPEDIENTE(s): 3141480/19-2

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

EMPRESA: LABORATÓRIO FARMACÉUTICO VITAMED LTDA - CNPJ: 29.346.301/0001-53 - AUTORIZ/MS: 1016957

ENDEREÇO: RUA FLÁVIO FRANCISCO BELLINI, Nº 459
 MUNICÍPIO: CAXIAS DO SUL - UF: RS - EXPEDIENTE: 0165185/20-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Efervescentes; Comprimidos Revestidos; Granulados; Granulados Efervescentes; Pós Efervescentes

EMPRESA FABRICANTE: ROVI CONTRACT MANUFACTURING, S.L.
 ENDEREÇO: C/JULIÁN CAMARILLO 35, 28037 - MADRID - PAÍS: ESPANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0536

EMPRESA SOLICITANTE: GRIFOLS BRASIL LTDA - CNPJ: 02.513.899/0001-71
 AUTORIZ/MS: 1036417 - EXPEDIENTE(s): 3546490/19-3

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA: NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA - CNPJ: 12.424.020/0001-79 - AUTORIZ/MS: 1106472
 ENDEREÇO: Av.Torquato Tapajós,17.703

MUNICÍPIO: MANAUS - UF: AM - EXPEDIENTE: 3220076/19-0
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel): Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA: hipolabor farmacêutica ltda - CNPJ: 19.570.720/0007-06 - AUTORIZ/MS: 1013430

ENDEREÇO: av das indústrias, 263
 MUNICÍPIO: MONTES CLAROS - UF: MG - EXPEDIENTE: 0581618/20-3
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos

EMPRESA: hipolabor farmacêutica ltda - CNPJ: 19.570.720/0007-06 - AUTORIZ/MS: 1013430

ENDEREÇO: av das indústrias, 263
 MUNICÍPIO: MONTES CLAROS - UF: MG - EXPEDIENTE: 0581615/20-4
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 60.831.658/0021-10 - AUTORIZ/MS: 1003678

ENDEREÇO: Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286
 MUNICÍPIO: ITAPEÇERICA DA SERRA - UF: SP - EXPEDIENTE: 3321494/19-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Soluções; Suspensões; Xaropes

EMPRESA FABRICANTE: CENEXI FONTENAY SOUS BOIS
 ENDEREÇO: 52, RUE MARCEL ET JACQUES GAUCHER, 94120, FONTENAY-SOUS-BOIS - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0144

EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENCA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00
 AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(s): 3469281/19-0
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA FABRICANTE: TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
 ENDEREÇO: 18, ELI HURVITZ STREET, INDUSTRIAL ZONE, Kfar Saba 4410202 - PAÍS: ISRAEL - CÓDIGO ÚNICO: A.0609

EMPRESA SOLICITANTE: TEVA FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 05.333.542/0001-08
 AUTORIZ/MS: 1055731 - EXPEDIENTE(s): 3482923/19-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: LEX PHARMACEUTICALS D.D.
 ENDEREÇO: PERZONALI 47, SI-2391 PREVALJE - PAÍS: ESLOVÊNIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0365

EMPRESA SOLICITANTE: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - CNPJ: 60.659.463/0029-92
 AUTORIZ/MS: 1005739 - EXPEDIENTE(s): 3481477/19-8
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Penicilínicos) (Granel); Pós

EMPRESA FABRICANTE: ANDERSONBRECON (UK) LIMITED
 ENDEREÇO: UNITS 2-7, WYE VALLEY BUSINESS PARK, BRECON ROAD, HAY-ON-WYE, HEREFORD, HR3 5PG - PAÍS: REINO UNIDO - CÓDIGO ÚNICO: A.0834

EMPRESA SOLICITANTE: BIOMARIN BRASIL FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 08.002.360/0001-34
 AUTORIZ/MS: 1073334 - EXPEDIENTE(s): 3431947/19-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)

EMPRESA FABRICANTE: BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V.

ENDEREÇO: CALLE DEL ROSAL NO. 49, COL. BARRIO XALTOCAN, XOCHIMILCO, DISTRITO FEDERAL C. P. 16090 - PAÍS: MÉXICO - CÓDIGO ÚNICO: A.0140
 EMPRESA SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 60.831.658/0001-77

AUTORIZ/MS: 1003678 - EXPEDIENTE(s): 3495462/19-8
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: CAPSUGEL PLOERMEL
 ENDEREÇO: ZI DE CAMAGNON, 56800 PLOERMEL - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0826

EMPRESA SOLICITANTE: BESINS HEALTHCARE BRASIL COMERCIAL E DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA - CNPJ: 11.082.598/0001-21

AUTORIZ/MS: 1087593 - EXPEDIENTE(s): 3482888/19-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Hormônios) (Granel); Cápsulas Moles



002449



MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA no exercício de suas atribuições certifica que a empresa abaixo é periodicamente inspecionada e monitorada pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e que cumpre com as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação dadas pela legislação brasileira, a qual está em consonância com as recomendações da Organização Mundial de Saúde.

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACEUTICA LTDA

Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286

ITAPECERICA DA SERRA São Paulo

BRASIL

Linha(s) de Produção:

1) **Sólidos não estéreis: Cápsulas; Cápsulas Moles; Comprimidos; Comprimidos Revestidos**

Válido até: 13/07/2022

Publicado no Diário Oficial da União por meio da Resolução - RE n.º 2.396, na data de: 13/07/2020

Solicitado por: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA., CNPJ: 60.831.658/0001-77

Documento emitido eletronicamente às: 09:49:13 do dia 13/07/2020 (Data/Hora de Brasília - DF)

Código de controle do comprovante: QU11.OCYP.7JFB.PHG1.GQBV.Y5JX.NNG9.XFH6.AC8V.RHC3

Verifique a autenticidade deste documento no endereço: http://www9.anvisa.gov.br/Peticionamento/validarcertificadoBPF_BPDA/

002450

 Ministério da Saúde Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Petição Eletrônica



Validar Certificado de Boas Práticas

Código de Controle da Certidão

01 Informe o código de controle do comprovante

Resultado da Validação do Certificado



O número do Certificado (QU11.OCYP.7JFB.PHG1.GQBV.Y5JX.NNG9.XFH6.AC8V.RHC3), é um **Certificado Válido!**

Nº Transação: 14212242019

Data de Emissão: 13/07/2020 09:49:13

Certificado válido até: 13/07/2022

[Exportar Certificado](#)

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782

Copyright © ANVISA. Todos os direitos reservados



002451



MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA no exercício de suas atribuições certifica que a empresa abaixo é periodicamente inspecionada e monitorada pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e que cumpre com as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação dadas pela legislação brasileira, a qual está em consonância com as recomendações da Organização Mundial de Saúde.

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA

Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286

ITAPECERICA DA SERRA São Paulo

BRASIL

Linha(s) de Produção:

1) Líquidos não estéreis; Soluções; Suspensões; Xaropes

Válido até: 13/07/2022

Publicado no Diário Oficial da União por meio da Resolução - RE n.º: 2.396, na data de: 13/07/2020


Solicitado por: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA., CNPJ: 60.831.658/0001-77

Documento emitido eletronicamente às: 10:17:55 do dia 13/07/2020 (Data/Hora de Brasília - DF)

Código de controle do comprovante: EKTB.N5HC.QJDP.WJ8X.4G2T.LW84.LJPN.7BRI.OTON.TXWJ

Verifique a autenticidade deste documento no endereço: http://www9.anvisa.gov.br/Peticionamento/validarcertificadoBPF_BPDA/

002452

 Ministério da Saúde Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Petição Eletrônica



Validar Certificado de Boas Práticas

Código de Controle da Certidão

01 Informe o código de controle do comprovante

Resultado da Validação do Certificado



O número do Certificado (EKTB.N5HC.QJDP.WJ8X.4G2T.LW84.LJPN.7BRI.OTON.TXWJ), é um **Certificado Válido!**

Nº Transação: 14213512019

Data de Emissão: 13/07/2020 10:17:55

Certificado válido até: 13/07/2022

[Exportar Certificado](#)

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782

Copyright © ANVISA. Todos os direitos reservados



002453



Boehringer
Ingelheim

JARDIANCE®
(empagliflozina)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos Revestidos

10 mg e 25 mg

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE**Jardiance®
empagliflozina****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

JARDIANCE 10 mg: cada comprimido revestido contém 10 mg de empagliflozina.

JARDIANCE 25 mg: cada comprimido revestido contém 25 mg de empagliflozina.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e óxido de ferro amarelo.

1. INDICAÇÕES**Controle glicêmico:**

JARDIANCE é indicado para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, tiazolidinedionas, metformina mais sulfonilureia, ou insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia.

Prevenção de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE é indicado para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida para reduzir o risco de:

- Mortalidade por todas as causas por reduzir a morte cardiovascular;
- Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos clínicos**

Um total de 17.331 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foram avaliados em 15 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo e medicação ativa, dos quais 4.603 pacientes receberam empagliflozina 10 mg e 5.567 receberam empagliflozina 25 mg. Em 6 estudos os pacientes receberam tratamento por 24 semanas; nas extensões de estudos aplicáveis e de outros estudos, os pacientes foram expostos a JARDIANCE por até 102 semanas.

O tratamento com empagliflozina (10 mg e 25 mg) como monoterapia e em combinação com metformina, pioglitazona, sulfonilureias, inibidores da DPP-4 (dipeptidilpeptidase-4) e insulina levaram a melhorias clinicamente relevantes na HbA_{1c} (hemoglobina glicada), glicemia de jejum (GJ), peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente). A administração de empagliflozina 25 mg resultou numa maior proporção de pacientes que atingiram a meta de HbA_{1c} < 7% e menos pacientes necessitaram de medicamentos de resgate para a glicemia em comparação com empagliflozina 10 mg e placebo. Houve uma melhora clinicamente significativa na HbA_{1c} em todos os subgrupos de sexo, raça, região geográfica, tempo desde o diagnóstico do DM2, índice de massa corporal, resistência à insulina com base no HOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance) e função das células β com base no HOMA-β (homeostatic model assessment). A HbA_{1c} basal mais elevada foi associada com uma maior redução na HbA_{1c}. Uma redução clinicamente significativa na HbA_{1c} foi observada em pacientes com taxa de filtração glomerular > 30 mL/min/1,73m². Observou-se uma eficácia reduzida de JARDIANCE em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

Monoterapia com empagliflozina^{1,2,11}

A eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg e 25 mg) como monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e medicação ativa com duração de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com JARDIANCE resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, peso corporal e PAS em comparação com placebo (Tabela 1) e uma diminuição clinicamente significativa da GJ. Observou-se uma diminuição numérica da PAD, mas não se atingiu significância estatística versus placebo (-1,0 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,5 para o placebo e +0,7 mmHg para a sitagliptina).

Em uma análise pré-especificada de pacientes (n = 201) com um valor basal de HbA_{1c} ≥ 8,5% a ≤ 10%, o tratamento levou a redução na HbA_{1c} de -1,44% para empagliflozina 10 mg, -1,43% para o grupo que utilizou empagliflozina 25 mg, +0,01% para o placebo e -1,04% para a sitagliptina em comparação aos valores basais.



JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Na extensão deste estudo duplo-cego controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,65% para empagliflozina 10 mg, -0,76% para empagliflozina 25 mg, +0,13% para o placebo e -0,53% para a sitagliptina. A alteração de peso corporal a partir do basal foi de -2,24 kg para empagliflozina 10 mg, -2,45 kg para empagliflozina 25 mg, -0,43 kg para o placebo e +0,10 kg para a sitagliptina. Na pressão arterial sistólica (PAS) a alteração em relação a basal foi de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,2 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,7 mmHg para o placebo e -0,3 mmHg para a sitagliptina e na pressão arterial diastólica (PAD) a alteração em relação a basal foi de -1,6 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,6 mmHg para empagliflozina 25 mg, -0,6 mmHg para o placebo e de -0,1 mmHg para a sitagliptina. As alterações mantiveram-se até a semana 76.

O tratamento diário com JARDIANCE melhorou significativamente os marcadores da função das células β (HOMA β).

Tabela 1 Resultado de um estudo de 24 semanas controlado por placebo (LOCF)¹ com monoterapia de JARDIANCE (análise completa dos dados)

Monoterapia com JARDIANCE	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg	Sitagliptina 100 mg
n	228	224	224	223
HbA_{1c} (%)				
Média Basal	7,91	7,87	7,86	7,85
Alteração a partir do basal ²	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferença em relação ao placebo ² (IC 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
n	208	204	202	200
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal \geq7% que atingiram HbA_{1c} <7%⁴	12,0	35,3	43,6	37,5
n	226	223	223	223
Glicemia de jejum (mg/dL)⁴				
Média Basal	154,7	152,8	152,6	147,1
Alteração a partir do basal ²	11,8	-19,4	-24,5	-6,9
Diferença em relação ao placebo ² (IC 95%)		-31,2 (-36,6, -25,8)	-36,2 (-41,7, -30,8)	-18,7 (-24,2, -13,2)
n	228	224	224	223
Peso corporal (kg)				
Média Basal	78,23	78,35	77,80	79,31
Alteração a partir do basal ²	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (0,04, 1,00) ⁴
N	228	224	224	223
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%⁵	4,4	22,8	29,0	6,3
N	228	224	224	223
PAS (mmHg)³				
Média Basal	130,4	133,0	129,9	132,5
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ⁴

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

² Média ajustada para o valor basal e estratificação.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF).

⁴ IC 95%.

⁵ Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

*<0,0001

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Empagliflozina como terapia associada à metformina^{2,3,11}

Um estudo com duração de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com metformina. O tratamento com JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso corporal e em reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum e na pressão arterial, em comparação com placebo (Tabela 2). Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções da HbA_{1c} (alteração a partir do basal de -0,62% para a empagliflozina 10 mg, -0,74% para a empagliflozina 25 mg, e -0,01% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,39 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,65 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,46 kg para o placebo), da pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -5,2 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -4,5 mmHg para a empagliflozina 25 mg e 0,8 mmHg para o placebo) e da pressão arterial diastólica (PAD) (alterações em relação ao basal de -2,5 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -1,9 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -0,5 mmHg para o placebo) se mantiveram por até a semana 76.

Tabela 2 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

JARDIANCE Como terapia associada à metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	207	217	213
HbA_{1c} (%)			
Média Basal	7,90	7,94	7,86
Alteração a partir do basal ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
n	184	199	191
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥ 7% que atingiram HbA_{1c} < 7%²	12,5	37,7	38,7
n	207	216	213
Glicemia de jejum (mg/dL)²			
Média Basal	156,0	154,6	149,4
Alteração a partir do basal ¹	6,4	-20,0	-22,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-26,4 (-31,3, -21,6)	-28,7 (-33,6, -23,8)
n	207	217	213
Peso corporal (kg)			
Média Basal	79,73	81,59	82,21
Alteração a partir do basal ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
n	207	217	213
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%²	4,8	21,2	23,0
n	207	217	213
PAS (mmHg)²			
Média Basal	128,6	129,6	130,0
Alteração a partir do basal ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

*valor de p < 0,0001

Terapia combinada de empagliflozina e metformina em pacientes virgens de tratamento¹²

Um estudo de delineamento fatorial de 24 semanas de duração foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de empagliflozina em pacientes virgens de tratamento. O tratamento com empagliflozina combinada com metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1000 mg; 12,5 mg e 500 mg; e 12,5 mg e 1000 mg administrados duas vezes ao dia) produziu melhoras estatisticamente significativas da HbA_{1c} e levou a reduções significativamente maiores da glicemia de jejum

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

(GJ) e peso corporal em comparação com os componentes individuais. Uma maior proporção de pacientes com uma HbA_{1c} basal $\geq 7,0\%$ e tratados com empagliflozina combinada com metformina conseguiu uma HbA_{1c} alvo $< 7\%$ em comparação com os componentes individuais (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 10 mg em combinação com metformina aos componentes individuais

	empagliflozina 10 mg +metformina 1000 mg^a	empagliflozina 10 mg +metformina 2000 mg^a	empagliflozina 10 mg (qd)	metformina 1000 mg^a	metformina 2000 mg^a
n	161	167	169	167	162
HbA_{1c} (%)					
Período basal (média)	8,7	8,7	8,6	8,7	8,6
Alteração desde o período basal ¹	-2,0	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,9, -0,4) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,6) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
n	153	161	159	166	159
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7% com HbA_{1c} basal $\geq 7\%$	96 (63%)	112 (70%)	69 (43%)	63 (38%)	92 (58%)
n	161	166	168	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Período basal (média)	165,9	163,7	170,0	172,6	169,0
Alteração desde o período basal ¹	-45,5	-47,8	-32,9	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-12,6** (- 19,1, -6,0) ^b	-14,8** (-21,4, -8,2) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-28,2** (- 35,0, -21,5) ^b	-15,6** (-22,3, -8,9) ^b			
n	161	165	168	166	162
Peso Corporal (kg)					
Período basal (média)	82,3	83,0	83,9	82,9	83,8
% Alteração desde o período basal ¹	-3,1	-4,1	-2,7	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-2,7** (-3,6, -1,8) ^b	-2,8** (-3,8, -1,9) ^b			

^a Dados em duas doses igualmente divididas por dia

^b População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA_{1c} basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

¹ média ajustada para valor basal

² Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO)

* $p \leq 0,0062$ para HbA_{1c};

**A análise é uma maneira exploratória: $p \leq 0,0002$ para GJ e $p < 0,0001$ para peso corporal

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

 Tabela 4 Resultados de um estudo de 24 semanas (CO)² comparando empagliflozina 25 mg em combinação com metformina com os componentes individuais em monoterapia

	empagliflozina 25 mg +metformina 1000 mg ^a	empagliflozina 25 mg +metformina 2000 mg ^a	empagliflozina 25 mg (qd)	metformina 1000 mg ^a	metformina 2000 mg ^a
n	165	169	163	167	162
HbA1c (%)					
Período basal (média)	8,8	8,7	8,9	8,7	8,6
Alteração desde o período basal ¹	-1,9	-2,1	-1,4	-1,2	-1,8
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-0,6* (-0,8, -0,3) ^b	-0,7* (-1,0, -0,5) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-0,8* (-1,0, -0,5) ^b	-0,3* (-0,6, -0,1) ^b			
n	159	163	158	166	159
Pacientes (%) atingindo HbA1c <7% com HbA1c basal ≥7%	91 (57%)	111 (68%)	51 (32%)	63 (38%)	92 (58%)
n	163	167	163	165	164
Glicemia de jejum (mg/dL)					
Período basal (média)	171,2	167,9	176,9	172,6	169,0
Alteração desde o período basal ¹	-44,0	-51,0	-28,0	-17,2	-32,1
Comparação vs. empagliflozina (IC 95%) ¹	-16,0** (- 22,8, -9,2) ^b	-23,0** (-29,7, -16,3) ^b			
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-26,7** (- 33,5, -20,0) ^b	-18,8** (-25,5, -12,2) ^b			
n	165	167	162	166	162
Peso Corporal (kg)					
Período basal (média)	82,9	83,7	83,4	82,9	83,8
% Alteração desde o período basal ¹	-3,6	-4,3	-2,8	-0,4	-1,2
Comparação vs. metformina (IC 95%) ¹	-3,1** (- 4,1, -2,2) ^b	-3,1** (-4,1, -2,2) ^b			

^a Dados em duas doses igualmente divididas por dia

^b População de análise completa (caso observado) utilizando MMRM. O modelo MMRM incluiu tratamento, função renal, região, visita, visita por interação de tratamento e HbA_{1c} basal; glicemia de jejum incluiu GJ basal em adição; peso incluiu peso basal em adição.

¹ média ajustada para valor basal

² Foram realizadas análises no conjunto de análise completo (FAS) utilizando uma abordagem de casos observados (CO)

^{*} p ≤ 0,0056 para HbA_{1c};

^{**} A análise é uma maneira exploratória: p ≤ 0,0001 para GJ e p < 0,0001 para peso corporal

Empagliflozina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia^{2,3,11}

Um estudo com duração de 24 semanas, duplo-cego, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes não suficientemente controlados com a combinação de metformina e uma sulfonilureia. O tratamento com JARDIANCE resultou em melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e no peso corporal, e reduções clinicamente significativas na glicemia de jejum (GJ) e na pressão arterial, em comparação com o placebo (Tabela 5).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal de -0,74% para a empagliflozina 10 mg, -0,72% para a empagliflozina 25 mg e -0,03% para o placebo), do peso corporal (alterações a partir do basal de -2,44 kg para a empagliflozina 10 mg, -2,28 kg para a empagliflozina 25 mg e -0,63 kg para o placebo) na pressão arterial sistólica (PAS) (alterações a partir do basal de -3,8 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -3,7 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,6 mmHg para o placebo) e na pressão arterial diastólica (PAD)



JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

(alterações a partir do basal foram de -2,6 mmHg para a empagliflozina 10 mg, -2,3 mmHg para a empagliflozina 25 mg e -1,4 mmHg para o placebo) se mantiveram por até a semana 76.

Tabela 5 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada à metformina e a uma sulfonilureia (análise completa dos dados)

JARDIANCE como terapia associada à metformina e sulfonilureia	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	225	225	216
HbA1c (%)			
Média Basal	8,15	8,07	8,10
Alteração a partir do basal ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
n	216	209	202
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c <7%²	9,3	26,3	32,2
n	224	225	215
Glicemia de jejum (mg/dL)²			
Média Basal	151,7	151,0	156,5
Alteração a partir do basal ¹	5,5	-23,3	-23,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-28,8 (-34,2, -23,4)	-28,8 (-34,3, -23,3)
n	225	225	216
Peso corporal (kg)			
Média Basal	76,23	77,08	77,50
Alteração a partir do basal ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
n	225	225	216
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%²	5,8	27,6	23,6
n	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Média Basal	128,8	128,7	129,3
Alteração a partir do basal ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

*valor de p < 0,0001

Empagliflozina como terapia associada à combinação de pioglitazona (com ou sem metformina)^{2,4, 11}

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina num estudo duplo cego, controlado por placebo com duração de 24 semanas em pacientes não suficientemente controlados com uma combinação de metformina e pioglitazona ou com monoterapia de pioglitazona. A combinação da empagliflozina com a pioglitazona (dose ≥ 30 mg), com ou sem metformina, resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA_{1c}, GJ e peso corporal, e reduções clinicamente significativas na pressão arterial em comparação com o placebo (Tabela 6).

Na extensão deste estudo duplo-cego e controlado por placebo, as reduções de HbA_{1c} (alteração a partir do basal) foram de -0,61% para empagliflozina 10 mg, -0,70% para a empagliflozina 25 mg e -0,01% para o placebo. No peso corporal as alterações a partir do basal foram de -1,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,21 kg para a empagliflozina 25 mg e +0,50 kg para o placebo. Na pressão arterial sistólica (PAS), as alterações a partir do basal foram de -1,7 mmHg para empagliflozina 10 mg, -3,4 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,3 mmHg para o placebo e na pressão arterial diastólica (PAD), as alterações a partir do basal foram de -1,3 mmHg para empagliflozina 10mg, -2,0 mmHg para a empagliflozina 25 mg e +0,2 mmHg para o placebo. Estas alterações mantiveram-se até a semana 76.

002460

Boehringer
Ingelheim

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 6 Resultados de um estudo de 24 semanas (LOCF)³ controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina (análise completa dos dados)

Terapia associada à pioglitazona com ou sem metformina	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	165	165	168
HbA1c (%)			
Média Basal	8,16	8,07	8,06
Alteração a partir do basal ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
n	155	151	160
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥7% que atingiram HbA1c <7%²	7,7	23,8	30,0
n	165	163	168
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Média Basal	151,93	152,0	151,86
Alteração a partir do basal ¹	6,47	-17,0	-21,99
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-23,5* (-31,8, -15,1)	-28,46* (-36,7, -20,24)
n	165	165	168
Peso corporal (kg)			
Média Basal	78,1	77,97	78,93
Alteração a partir do basal ¹	0,34	-1,62	-1,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
n	165	165	168
Pacientes (%) que atingiram perda de peso > 5%³	5,5	18,8	13,7
n	165	165	168
PAS (mmHg)²			
Média Basal	125,7	126,5	125,9
Alteração a partir do basal ¹	0,7	-3,1	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,2, -1,5)	-4,7 (-7,1, -2,4)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não faz parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

*valor de $p < 0,0001$

Empagliflozina e linagliptina em pacientes virgens de tratamento⁹

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg em pacientes virgens de tratamento, observou-se uma melhora estatisticamente significativa na HbA1c em comparação com linagliptina 5 mg, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação em dose fixa (ADF) empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e empagliflozina 25 mg (Tabela 5). Comparado à linagliptina 5 mg, ambas as doses da ADF de empagliflozina/linagliptina levaram a uma melhora estatisticamente relevante no peso corporal. Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, tanto a pressão arterial sistólica (PAS) quanto a diastólica (PAD) foram reduzidas, -2,9/-1,1 mmHg com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) e -3,6/-0,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ($p < 0,05$ versus linagliptina 5 mg para PAS e não significativo para PAD). Tratamento de resgate foi utilizado em 2 (1,5%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 11 (8,3%) pacientes tratados com linagliptina 5 mg, 1 (0,8%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg e 4 (3,0%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA1c basal (Tabela 7) e na pressão arterial sistólica foram observadas na semana 52: -2,0 mmHg com o tratamento com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg) e -1,7 mmHg com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg (não significativo versus linagliptina 5 mg).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 7 Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)¹ de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa em pacientes virgens de tratamento.

	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
Desfecho primário: HbA1c [%] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-1,08 (0,07)	-1,24 (0,07)	-0,95 (0,07)	-0,83 (0,07)	-0,67 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,14 (0,10)	-0,41 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,33, 0,06	-0,61, -0,21	--	--	--
Valor de p	0,1785	Não avaliado	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,41 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,61, -0,22	-0,76, -0,37	--	--	--
valor de p	<0,0001	Não avaliado	--	--	--
HbA1c [%] – 52 semanas⁴					
Média Basal (EP)	7,99 (0,08)	8,04 (0,08)	7,99 (0,08)	8,05 (0,09)	8,05 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 ¹	-1,17 (0,08)	-1,22 (0,08)	-1,01 (0,08)	-0,85 (0,08)	-0,51 (0,08)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada (EP)	-0,16 (0,12)	-0,37 (0,12)	--	--	--
IC 95%	-0,39, 0,07	-0,60, -0,14	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada (EP)	-0,66 (0,12)	-0,71 (0,12)	--	--	--
IC 95%	-0,90, -0,43	-0,94, -0,48	--	--	--
Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133
Média Basal (EP)	156,10 (3,09)	157,18 (3,05)	152,83 (3,38)	160,27 (3,59)	156,03 (3,22)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-29,55 (2,67)	-28,21 (2,66)	-24,24 (2,68)	-22,39 (2,69)	-5,92 (2,68)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-5,31 (3,78)	-5,82 (3,78)	--	--	--
IC 95,0%	-12,74, 2,11	-13,25, 1,61	--	--	--
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-23,63 (3,78)	-22,29 (3,77)	--	--	--
IC 95%	-31,06, -16,21	-29,71, -14,88	--	--	--
valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Desfecho secundário: peso corporal [Kg] – 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	133	132	133

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Média Basal (EP)	87,92 (1,57)	87,30 (1,59)	86,73 (1,71)	87,82 (2,08)	89,51 (1,74)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,3}	-2,00 (0,36)	-2,74 (0,36)	-2,13 (0,36)	-2,27 (0,37)	-0,78 (0,36)
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-1,22 (0,51)	-1,96 (0,51)	--	--	--
IC 95%	-2,23, -0,21	-2,97, -0,95	--	--	--
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Desfecho secundário: pacientes com HbA_{1c} <7,0% – 24 semanas					
Número de pacientes N (%)	121 (100,0)	122 (100,0)	118 (100,0)	121 (100,0)	127 (100,0)
Com HbA _{1c} <7% na semana 24	67 (55,4)	76 (62,3)	49 (41,5)	47 (38,8)	41 (32,3)
Comparação ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	1,893	2,961	--	--	--
IC 95%	1,095, 3,274	1,697, 5,169			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--
Comparação ⁵ vs. linagliptina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,065	4,303	--	--	--
IC 95%	1,768, 5,314	2,462, 7,522			
Valor de p	Não avaliado	Não avaliado	--	--	--

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

² Média ajustada para o valor basal e estratificação.

³ Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25 mg/ linha 5 mg vs. empa 25 mg: média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10 mg / linha 5 mg vs. empa 10 mg: 0,07 (0,91, 0,77) kg).

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os desfechos secundários.

Especificação 'não avaliado' significa que o teste hierárquico anterior na sequência de confirmação falhou de forma que nenhum teste subsequente foi realizado.

⁵ Regressão logística inclui HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal, região geográfica, e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA_{1c} basal de 7% ou mais.

EP: erro padrão

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA_{1c} a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 25 mg) e de -2,0% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). A redução da HbA_{1c} com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,9% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg) e de -2,0% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina e linagliptina como terapia associada à metformina⁹

Nos pacientes não controlados com o uso de metformina, o tratamento com ambas as doses de empagliflozina/linagliptina (ADF) por 24 semanas proporcionou melhoras estatisticamente significativas na HbA_{1c} e na glicemia em jejum (GJ), em comparação com a linagliptina 5 mg e também em comparação com empagliflozina 10 ou 25 mg. Comparadas à linagliptina 5 mg ambas as doses da empagliflozina/linagliptina (ADF) proporcionaram melhoras estatisticamente significativas no peso corporal.

Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% e que foi tratada com empagliflozina/linagliptina (ADF) atingiu a meta de HbA_{1c} <7%, em comparação com os componentes individuais (Tabela 8).

Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina/linagliptina, as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram reduzidas em -5,6/-3,6 mmHg (p <0,001 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em -4,1/-2,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS, não significativo para PAD) com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg. Reduções clinicamente significativas na HbA_{1c} (Tabela 6) e pressão arterial sistólica e diastólica foram observadas na semana 52, sendo as reduções de -3,8/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para PAS e PAD) com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e de -3,1/-1,6 mmHg (p <0,05 versus linagliptina 5 mg para a PAS e não significativo para PAD) com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.



JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 3 (2,2%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 4 (3,1%) pacientes tratados com linagliptina 5 mg e 6 (4,3%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e 1 (0,7%) paciente tratado com empagliflozina 10 mg.

Tabela 8 Resultados de 24 e 52 semanas (LOCF)¹ de um estudo controlado, duplo-cego e randomizado de empagliflozina e linagliptina como associação em dose fixa como terapia combinada à metformina em pacientes não controlados com metformina.

	empa 25 / lina 5	empa 10 / lina 5	empa 25 mg	empa 10 mg	lina 5 mg
Desfecho primário: HbA_{1c} [%] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	--	--	--
IC 95%	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
IC 95%	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
HbA_{1c} [%] - 52 semanas⁴					
Média Basal (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 52 ^{1,2}	-1,21 (0,07)	-1,05 (0,07)	-0,64 (0,07)	-0,69 (0,07)	-0,48 (0,07)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-0,57 (0,10)	-0,36 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,77, -0,37	-0,56, -0,17	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-0,73 (0,10)	-0,57 (0,10)	--	--	--
IC 95%	-0,93, -0,53	-0,77, -0,37	--	--	--
Desfecho secundário: GJ [mg/dL] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	133	134	139	136	127
Média Basal (EP)	154,62 (2,89)	156,68 (2,98)	159,89 (3,21)	161,64 (2,98)	156,35 (2,72)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2}	-35,25 (2,53)	-32,18 (2,52)	-18,83 (2,47)	-20,84 (2,50)	-13,05 (2,59)
Comparação vs. empagliflozina ¹	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Média ajustada ² (EP)	-16,43 (3,54)	-11,34 (3,55)	--	--	--
IC 95%	-23,37, -9,48	-18,31, -4,37	--	--	--
Valor de p	<0,0001	0,0015	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-22,20 (3,62)	-19,12 (3,61)	--	--	--
IC 95%	-29,30, -15,10	-26,21, -12,03	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Desfecho secundário: peso corporal [kg] - 24 semanas					
Número de pacientes analisados	134	135	140	137	128
Média Basal (EP)	85,47 (1,76)	86,57 (1,64)	87,68 (1,49)	86,14 (1,55)	85,01 (1,62)
Média ajustada (EP) alteração a partir do basal na semana 24 ^{1,2,3}	-2,99 (0,31)	-2,60 (0,30)	-3,18 (0,30)	2,53 (0,30)	-0,69 (0,31)
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹					
Média ajustada ² (EP)	-2,30 (0,44)	-1,91 (0,44)	--	--	--
IC 95%	-3,15, -1,44	-2,77, -1,05	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Desfecho secundário: pacientes com HbA_{1c} <7% - 24 semanas					

002464

Boehringer
Ingelheim
JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Número de pacientes, N (%)	123 (100)	128 (100)	132 (100)	125 (100)	119 (100)
HbA _{1c} <7% na semana 24	76 (61,8)	74 (57,8)	43 (32,6)	35 (28,0)	43 (36,1)
Comparação ⁵ vs. empagliflozina	vs. empa 25 mg	vs. empa 10 mg			
Razão de probabilidade	4,191	4,500	--	--	--
IC 95%	2,319, 7,573	2,474, 8,184	--	--	--
Valor de p	<0,0001	<0,0001	--	--	--
Comparação ⁵ vs. lina 5 mg					
Razão de probabilidade	3,495	2,795	--	--	--
IC 95%	1,920, 6,363	1,562, 5,001	--	--	--
Valor de p	<0,0001	0,0005	--	--	--

¹ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF)

² Média ajustada para o valor basal e estratificação

³ Modelo ANCOVA inclui peso corporal basal, HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal avaliada pela fórmula MDRD, região geográfica e tratamento; com base no FAS (LOCF). As comparações versus empagliflozina foram exploratórias e não fizeram parte da hierarquia de testes (empa 25/lina 5 vs. empa 25; média ajustada 0,19 kg (IC 95% -0,65, 1,03); empa 10/lina 5 vs. empa 10: - 0,07 kg (-0,91, 0,77)

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários

⁵ Regressão logística inclui HbA_{1c} basal, taxa de filtração glomerular estimada basal (MDRD), região geográfica e tratamento; com base no FAS (NCF), pacientes com HbA_{1c} basal de 7% ou mais

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} basal igual ou superior a 8,5%, a diminuição da HbA_{1c} a partir do valor basal com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,8% em 24 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,001 versus empagliflozina 25 mg) e -1,8% em 52 semanas (p <0,0001 versus linagliptina 5 mg, p <0,05 versus empagliflozina 25 mg). Com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg a redução de HbA_{1c} a partir do basal foi de -1,6% em 24 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg) e de -1,5% em 52 semanas (p <0,01 versus linagliptina 5 mg, não significativo versus empagliflozina 10 mg).

Empagliflozina vs. placebo em pacientes não controlados em tratamento com metformina e linagliptina¹³

Em pacientes não adequadamente controlados com metformina e linagliptina, o tratamento de 24 semanas com ambas as doses (10 mg e 25 mg) de empagliflozina mostrou melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c}, GJ e peso corporal quando comparado com placebo (com terapia basal de linagliptina 5mg). Uma diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% e tratados com empagliflozina atingiram o alvo de HbA_{1c} <7% comparado com o placebo (com terapia basal com linagliptina 5 mg (Tabela 9)). Após o tratamento de 24 semanas com empagliflozina, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica foram reduzidas, -2,6/-1,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e -1,3/ -0,1 mmHg (n.s. versus placebo para PAS e PAD) para empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg.

Após 24 semanas, a terapia de resgate foi utilizada em 4 (3,6%) pacientes tratados com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg e em 2 (1,8%) pacientes tratados com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, em comparação com 13 (12,0%) pacientes tratados com placebo/linagliptina 5 mg.



JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 9 Parâmetros de eficácia no estudo clínico comparando empagliflozina com placebo como terapia adjuvante em pacientes não adequadamente controlados em tratamento com metformina e linagliptina 5 mg

	metformina + linagliptina 5 mg		
	empagliflozina 10 mg ¹	empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) – 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (média)	7,97	7,97	7,96
Alteração do valor basal (média ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
GJ (mg/dL) – 24 semanas³			
N	109	109	106
Valor basal (média)	167,9	170,1	162,9
Alteração do valor basal (média ajustada)	-26,3	-31,6	6,1
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-32,4 (-41,7, -23,0) p<0,0001	-37,7 (-47,0, -28,3) p<0,0001	
Peso Corporal – 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (média) em kg	88,4	84,4	82,3
Alteração do valor basal (média ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	
Pacientes (%) alcançando HbA_{1c} <7% com HbA_{1c} basal ≥ 7% – 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) alcançando A1C <7%	37,0	32,7	17,0
Comparação vs. placebo (razão de probabilidade) (IC 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Os pacientes randomizados para o grupo empagliflozina 10 mg estavam recebendo empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ou empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg com metformina de suporte

² Os pacientes randomizados para o grupo do placebo estavam recebendo placebo mais linagliptina 5 mg com metformina de suporte

³ Modelo MMRM em FAS (CO) inclui a HbA_{1c} basal, a TFG basal (MDRD), a região geográfica, visitas, tratamento, e visitas devido a interações com o tratamento. Para GJ, a GJ basal também está incluída. Para o peso, o peso basal também está incluído.

⁴ Não avaliado para a significância estatística; não faz parte do procedimento de teste sequencial para os desfechos secundários

⁵ A regressão logística em FAS (NCF) inclui HbA_{1c} basal, TFG basal (MDRD), região geográfica, e tratamento, com base nos pacientes com HbA_{1c} de 7% e acima no período basal.

Em um subgrupo pré-especificado de pacientes com HbA_{1c} maior ou igual a 8,5%, a diminuição do valor basal na HbA_{1c} com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,3% em 24 semanas (p <0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg) e com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg de -1,3% em 24 semanas (p<0,0001 versus placebo + linagliptina 5 mg).

Dados de 2 anos de tratamento com empagliflozina associada à metformina, em comparação com a glimepirida⁵

Em um estudo comparando a eficácia e segurança de empagliflozina 25 mg versus glimepirida (4 mg) em pacientes com controle glicêmico inadequado apenas com metformina, o tratamento diário com empagliflozina 25 mg resultou em redução superior na HbA_{1c}, e uma redução clinicamente significativa na glicemia de jejum (GJ), em comparação com a glimepirida (Tabela 10). Empagliflozina 25 mg diariamente resultou em uma redução estatisticamente significativa no peso corporal, na pressão arterial sistólica e diastólica (alteração na PAD a partir do basal de -1,8 mmHg para empagliflozina e +0,9 mmHg para a glimepirida, p <0,0001).

O tratamento com empagliflozina 25 mg diariamente resultou em menores proporções de pacientes com episódios de hipoglicemia, com significância estatística, em comparação com a glimepirida (2,5% para empagliflozina 25 mg, 24,2% para a glimepirida, p <0,0001).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 10 Resultados de 104 semanas (LOCF)⁴ em um estudo controlado por medicação ativa comparando empagliflozina à glimepirida como terapia associada à metformina (análise completa dos dados)

empagliflozina como terapia associada à metformina em comparação com glimepirida	empagliflozina 25 mg	glimepirida (até 4 mg)
n	765	780
HbA_{1c} (%)		
Média Basal	7,92	7,92
Alteração a partir do basal ¹	-0,66	-0,55
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
n	690	715
Pacientes (%) com HbA_{1c} basal ≥ 7% que atingiram HbA_{1c} < 7%²	33,6	30,9
n		
Glicemia de jejum (mg/dL)²		
Média Basal	150,0	149,82
Alteração a partir do basal ¹	-15,36	-2,98
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 95%)	-12,37 (-15,47, -9,27)	
n	765	780
Peso corporal (kg)		
Média Basal	82,52	83,03
Alteração a partir do basal ¹	-3,12	1,34
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
n	765	780
Pacientes (%) que atingiram perda de peso >5%²	27,5	3,8
n	765	780
PAS (mmHg)³		
Média Basal	133,4	133,5
Alteração a partir do basal ¹	-3,1	2,5
Diferença em relação à glimepirida ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia ou hipertensão (LOCF).

⁴ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

* valor de $p < 0,0001$ para não inferioridade, e valor de $p = 0,0153$ para superioridade

** valor de $p < 0,0001$

Empagliflozina como terapia associada à insulina em múltiplas doses diárias e metformina¹⁴

A eficácia e segurança de empagliflozina como terapia associada a múltiplas doses diárias de insulina, com ou sem terapia concomitante com metformina (71,0% de todos os pacientes estavam na terapia de base com metformina) foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com duração de 52 semanas. Durante as 18 semanas iniciais e as últimas 12 semanas, a dose de insulina devia ser mantida estável, mas a dose foi ajustada para atingir os níveis de glicemia pré-prandial <100 mg/dL, e os níveis de glicemia pós-prandial <140 mg/dL entre as semanas 19 e 40. Na semana 18, o tratamento com empagliflozina resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em comparação com placebo (Tabela 11). Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥7,0% (19,5% empagliflozina 10 mg, 31,0% empagliflozina 25 mg) atingiu a meta de HbA_{1c} <7% em comparação com placebo (15,1%).

Na semana 52, o tratamento com empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e na dose de insulina em comparação com placebo e uma redução na GJ (alteração a partir do basal de -0,3 mg/dL com placebo, -19,7 mg/dL com empagliflozina 10 mg e -23,7 mg/dL com empagliflozina 25 mg), peso corporal e pressão arterial (PAS: alteração a partir do basal de -2,6 mmHg com placebo, -3,9 mmHg com empagliflozina 10 mg e -4,0 mmHg com empagliflozina 25 mg, PAD: alteração a partir do basal de -1,0 mmHg com placebo, -1,4 mmHg com empagliflozina 10 mg e -2,6 mmHg com empagliflozina 25 mg).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

 Tabela 11 Resultados em 18 e 52 semanas (LOCF)⁵ de um estudo controlado por placebo de empagliflozina como terapia associada a múltiplas doses diárias de insulina com metformina²

empagliflozina como terapia associada à insulina + metformina	placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	188	186	189
HbA1c (%) na semana 18			
Média basal	8,33	8,39	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
n	115	119	118
HbA1c (%) na semana 52³			
Média basal	8,25	8,40	8,37
Alteração a partir do basal ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,38**(-0,62, -0,13)	-0,46*(-0,70, -0,22)
n	113	118	118
Pacientes (%) com HbA1c basal ≥ 7% que atingiram HbA1c < 7% na semana 52⁴	26,5	39,8	45,8
n	188	186	189
GJ (mg/dL) na semana 52⁶			
Média basal	151,6	159,1	150,3
Alteração a partir do basal ¹	-0,3	-19,7	-23,7
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-19,3(-27,9, -10,8)	-23,4(-31,8, -14,9)
n	115	118	117
Dose de insulina (UI/dia) na semana 52³			
Média basal	89,94	88,57	90,38
Alteração a partir do basal ¹	10,16	1,33	-1,06
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-8,83**(-15,69, -1,97)	-11,22**(-18,09, -4,36)
n	115	119	118
Peso corporal (kg) na semana 52³			
Média basal	96,34	96,47	95,37
Alteração a partir do basal ¹	0,44	-1,95	-2,04
Diferença em relação ao placebo (IC 97,5%)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)
n	188	186	189
PAS (mmHg)⁶			
Média basal	132,6	134,2	132,9
Alteração a partir do basal ¹	-2,6	-3,9	-4,0
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,4(-3,6, 0,9)	-1,4(-3,7, 0,8)

¹ Média ajustada para o valor basal e estratificação.

² Semana 18: FAS; Semana 52: PPS-completados-52

³ Semana 19-40: regime de tratamento para o alvo com ajuste da dose de insulina para atingir níveis-alvo pré-definidos de glicemia (pré-prandial <100 mg/dL, pós-prandial <140 mg/dL.

⁴ Não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

⁵ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF).

⁶ Semana 52: FAS

* valor de p <0,0001

**valor de p <0,0015

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Empagliflozina como terapia associada à insulina basal⁶

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg ou 25 mg) como terapia adicional à insulina basal, com ou sem terapia concomitante com metformina e/ou sulfonilureia em um estudo duplo cego, controlado por placebo, com duração de 78 semanas. Durante as primeiras 18 semanas a dose de insulina foi mantida estável, mas foi ajustada para atingir uma glicemia de jejum < 110 mg/dL nas 60 semanas seguintes.

Na semana 18, a empagliflozina (10 mg ou 25 mg) proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c} em relação ao placebo. Uma maior proporção de pacientes com HbA_{1c} basal ≥ 7,0% alcançou HbA_{1c} alvo < 7% em comparação com o placebo. Após 78 semanas, a empagliflozina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e na necessidade de insulina adicional em comparação com o placebo (Tabela 12).

Na semana 78, a empagliflozina resultou em uma redução da glicemia de jejum de -10,51 mg/dL para empagliflozina 10 mg, -17,43 mg/dL para empagliflozina 25 mg e -5,48 mg/dL para o placebo. No peso corporal as alterações foram de -2,47 kg para empagliflozina 10 mg, -1,96 kg para empagliflozina 25 mg e +1,16 kg para o placebo, p < 0,0001. Na pressão arterial sistólica, as alterações foram de -4,1 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,4 mmHg para empagliflozina 25 mg e +0,1 mmHg para o placebo. Na pressão arterial diastólica, as alterações foram de -2,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -1,5 mmHg para empagliflozina e -0,3 mmHg para o placebo.

Tabela 12 Resultados nas semanas 18 e 78 (LOCF) de um estudo controlado por placebo de JARDIANCE como terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia (análise completa dos dados)

Terapia associada à insulina basal com ou sem metformina ou sulfonilureia	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	125	132	117
HbA_{1c} (%) na semana 18			
Média Basal	8,10	8,26	8,34
Alteração a partir do basal ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
n	112	127	110
HbA_{1c} (%) na semana 78			
Média Basal	8,09	8,27	8,29
Alteração a partir do basal ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
n	112	127	110
Dose de insulina basal (UI/por dia) na semana 78			
Média Basal	47,84	45,13	48,43
Alteração a partir do basal ¹	5,45	-1,21	-0,47
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 97,5%)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

¹ média ajustada para o valor basal e estratificação.

*valor de p < 0,0001

**valor de p < 0,025

Empagliflozina como terapia associada ao inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)

Avaliou-se a eficácia e segurança da empagliflozina como terapia associada aos inibidores de DPP-4 mais a metformina, com ou sem medicamento antidiabético oral adicional em 160 pacientes com alto risco cardiovascular. O tratamento com a empagliflozina durante 28 semanas reduziu a HbA_{1c} em comparação com o placebo (alteração a partir do basal de -0,54% para a empagliflozina 10mg, -0,52% para empagliflozina 25 mg e -0,02% para o placebo).

Pacientes com insuficiência renal, dados controlados por placebo de 52 semanas⁷

Avaliou-se a eficácia e a segurança da empagliflozina como terapia associada aos antidiabéticos de base em uma população de pacientes com insuficiência renal leve e moderada em um estudo duplo-cego, controlado por placebo durante 52 semanas.

O tratamento com JARDIANCE levou a uma redução estatisticamente significativa da HbA_{1c} e melhora clinicamente significativa na glicemia de jejum, peso corporal e pressão arterial em comparação com o placebo na semana 24 (Tabela 13). A melhora na HbA_{1c}, glicemia de jejum (GJ), peso corporal, e pressão arterial manteve-se até 52 semanas.

**JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE**

Tabela 13 Resultados em 24 semanas (LOCF) em um estudo de JARDIANCE controlado por placebo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com insuficiência renal (análise completa dos dados)

	Placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg	Placebo	empagliflozina 25 mg
	taxa de filtração glomerular ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73m ²			taxa de filtração glomerular ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m ²	
n	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Média Basal	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Alteração a partir do basal ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
n	89	94	91	178	175
Pacientes (%) com HbA1c basal $\geq 7\%$² que atingiram HbA1c $< 7\%$	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
n	95	98	97	187	187
Glicemia de jejum (mg/dL)²					
Média Basal	144,8	146,0	148,4	153,4	134,0
Alteração na partir do basal ¹	5,7	-13,9	-18,1	10,2	-9,3
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-19,6 (-29,2, -9,9)	-23,8 (-33,5, -14,0)		-19,4* (-27,2, -11,6)
n	95	98	97	187	187
Peso corporal (kg)²					
Média Basal	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Alteração a partir do basal ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
n	95	98	97	187	187
PAS (mmHg)²					
Média Basal	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Alteração a partir do basal ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

¹ média ajustada para o valor basal e estratificação² não avaliados para significância estatística; não fez parte do procedimento de testes sequenciais para os resultados secundários.

* p < 0,0001

Glicemia pós-prandial (2 horas)

O tratamento com empagliflozina (10 mg ou 25 mg) como tratamento associado à metformina, ou à metformina mais sulfonilureias resultou em melhora clinicamente significativa da glicemia pós-prandial (2h) (teste de tolerância à refeição) em 24 semanas (estudo em associação à metformina, placebo (N=57): +5,9 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=52): -46,0 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=58): -44,6 mg/dL; estudo em associação à metformina mais sulfonilureia, placebo (N=35): -2,3 mg/dL, empagliflozina 10 mg (N=44): -35,7 mg/dL, empagliflozina 25 mg (N=46): -36,6 mg/dL).

Pacientes com HbA1c basal elevada (>10%)

Em uma análise pré-especificada de três estudos de fase 3, o tratamento aberto utilizando empagliflozina 25 mg em pacientes com hiperglicemia grave (N=184, HbA1c basal média 11,15%) resultou em uma redução clinicamente significativa na HbA1c em relação ao valor basal (-3,27%) na semana 24.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Peso corporal

Em uma análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, controlados por placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução do peso corporal, em comparação ao placebo na semana 24 (-2,04 kg para empagliflozina 10 mg, -2,26 kg para empagliflozina 25 mg e -0,24 kg para o placebo) que foi mantida até a semana 52 (-1,96 kg para empagliflozina 10 mg, -2,25 kg para empagliflozina 25 mg e -0,16 kg para placebo).

Circunferência abdominal

O tratamento com monoterapia de empagliflozina ou tratamento associado à metformina, pioglitazona ou metformina mais sulfonilureia resultou na redução sustentada da circunferência abdominal ao longo da duração dos estudos em um intervalo de -1,7 cm a -0,9 cm para empagliflozina e de -0,5 cm a + 0,2 cm para o placebo.

Pressão arterial⁸

Avaliaram-se a eficácia e segurança da empagliflozina (10 mg ou 25 mg) em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas de duração em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial elevada em tratamento com diferentes antidiabéticos de base e até 2 terapias anti-hipertensivas (Tabela 14).

O tratamento com empagliflozina uma vez por dia resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA_{1c}, pressão arterial sistólica e diastólica média em 24 horas, conforme determinado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial. O tratamento com empagliflozina proporcionou reduções na PAS quando sentado (alteração a partir do basal de -0,67 mmHg para o placebo, -4,60 mmHg para empagliflozina 10 mg e -5,47 mmHg para empagliflozina 25 mg) e PAD quando sentado (alteração a partir do basal de -1,13 mmHg para o placebo, -3,06 mmHg para empagliflozina 10 mg e -3,02 mmHg para empagliflozina 25 mg).

Tabela 14 Resultados na semana 12 (LOCF)³ em um estudo de JARDIANCE controlado por placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e pressão arterial não controlada (análise completa dos dados)

	placebo	empagliflozina 10 mg	empagliflozina 25 mg
n	271	276	276
HbA_{1c} (%) na semana 12			
Média Basal	7,90	7,87	7,92
Alteração a partir do basal ¹	0,03	-0,59	-0,62
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS de 24 horas na semana 12²			
Média Basal	131,72	131,34	131,18
Alteração a partir do basal ¹	0,48	-2,95	-3,68
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD de 24 horas na semana 12²			
Média Basal	75,16	75,13	74,64
Alteração a partir do basal ¹	0,32	-1,04	-1,40
Diferença em relação ao placebo ¹ (IC 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

¹ média ajustada para o valor basal e estratificação

² Última observação realizada antes do tratamento de resgate para hipertensão (LOCF)

³ Última observação realizada antes do tratamento de resgate para glicemia (LOCF)

* valor de p < 0,0001

** valor de p < 0,0008

Numa análise pré-especificada de 4 estudos agrupados, todos controlados por placebo, o tratamento com empagliflozina resultou na redução da pressão arterial sistólica (-3,9 mmHg para empagliflozina 10 mg, -4,3 mmHg para empagliflozina 25 mg), em comparação com o placebo (-0,5 mmHg) e da pressão arterial diastólica (-1,8 mmHg para empagliflozina 10 mg, -2,0 mmHg para empagliflozina 25 mg) em comparação com placebo (-0,5 mmHg) na semana 24, resultados que foram mantidos até a semana 52.

Parâmetros laboratoriais

Aumento do hematócrito: em uma análise de segurança agrupada (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), alterações médias a partir da condição basal de hematócrito foram de 3,4% e 3,6 % para empagliflozina 10 mg e 25 mg, respectivamente, comparadas a -0,1% para o placebo. No estudo EMPA-REG OUTCOME[®] os valores do

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

hematócrito retornaram em direção aos valores basais após um período de acompanhamento de 30 dias após a interrupção do tratamento.

Aumento dos lipídeos séricos: em uma análise de segurança agrupada (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), os aumentos médios em porcentagens a partir do basal para empagliflozina 10 mg e 25 mg versus o placebo, respectivamente, foram 4,9% e 5,7% versus 3,5% para colesterol total; 3,3% e 3,6% versus 0,4% para colesterol-HDL; 9,5% e 10% versus 7,5% para colesterol-LDL; 9,2% e 9,9% versus 10,5% para triglicérides.

Resultado cardiovascular¹⁴

O estudo EMPA-REG OUTCOME[®] é um estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que investiga o efeito de JARDIANCE como adjuvante à terapia de cuidados padrão sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e um ou mais fatores de risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, doença arterial periférica, histórico de infarto do miocárdio (IM) ou histórico de AVC. O desfecho primário foi o tempo até a ocorrência do primeiro evento composto de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal (Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE-3)). Os desfechos adicionais pré-especificados que abordam resultados clinicamente relevantes testados de forma exploratória incluíram morte CV, insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV, mortalidade por todas as causas e nefropatia nova ou agravada.

Um total de 7.020 pacientes foi tratado com JARDIANCE (empagliflozina 10 mg: 2.345, empagliflozina 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) e acompanhado por uma mediana de 3,1 anos.

A população era 72,4% caucasiana, 21,6% asiática e 5,1% negra. A idade média foi de 63 anos e 71,5% eram homens. No período basal, aproximadamente 81% dos pacientes foi tratado com inibidores do sistema renina-angiotensina, 65% com betabloqueadores, 43% com diuréticos, 89% com anticoagulantes e 81% com medicação hipolipemiante. Aproximadamente 74% dos pacientes foram tratados com metformina no período basal, 48% com insulina e 43% com sulfonilureia.

Cerca de metade dos pacientes (52,2%) apresentou TFGe de 60-90 mL/min/1,73 m², 17,8% de 45-60 mL/min/1,73 m² e 7,7% de 30-45 mL/min/1,73 m². A PA sistólica média foi de 136 mmHg, PA diastólica de 76 mmHg, LDL de 86 mg/dL, HDL de 44 mg/dL e a razão de albumina urinária para creatinina (UACR) foi de 175 mg/g no período basal.

Reduções no risco de morte CV e mortalidade por todas as causas

JARDIANCE foi superior na redução do desfecho do composto primário de morte cardiovascular, IM não fatal ou AVC não fatal comparado ao placebo. O efeito do tratamento refletiu em uma redução significativa na morte cardiovascular sem alteração significativa no IM não fatal ou AVC não fatal (Tabela 15 e Figura 1).

JARDIANCE também melhorou a sobrevida global (Tabela 15 e Figura 2), que foi guiada por uma redução na morte cardiovascular com JARDIANCE. Enquanto JARDIANCE demonstrou redução do risco cardiovascular, não houve diferença significativa entre empagliflozina e placebo no risco de acidente vascular cerebral.

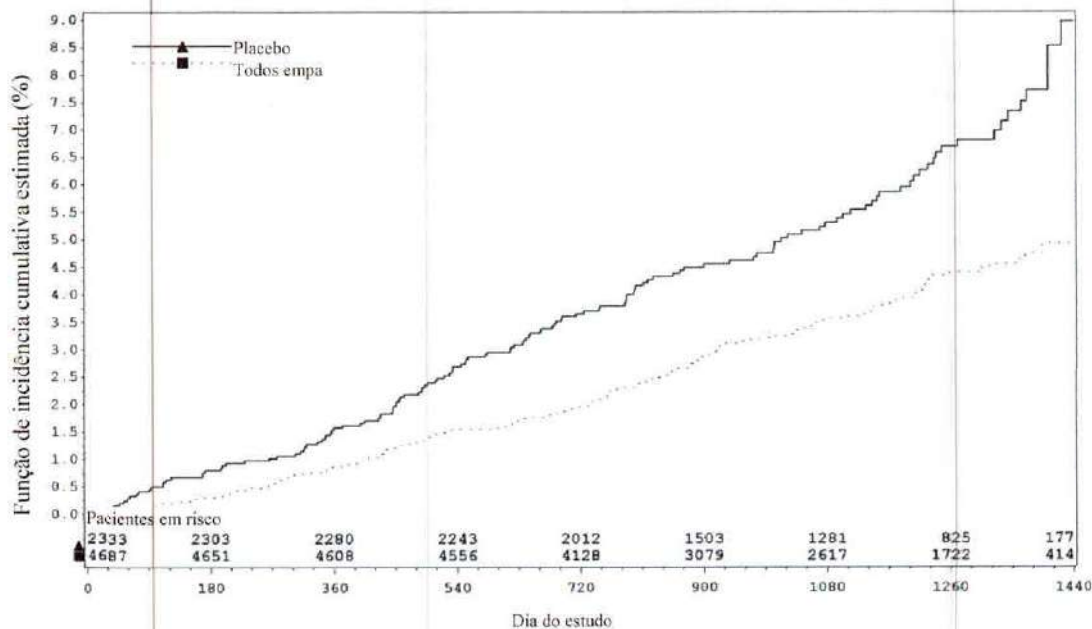
A eficácia na prevenção da mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2 e doença cardiovascular não foi conclusivamente estabelecida para as populações negra, parda e indígena pois os dados nessas populações são limitados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre empagliflozina e placebo na mortalidade não cardiovascular.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE
Tabela 15 Efeito do tratamento para o desfecho composto primário, seus componentes e mortalidade (Conjunto Tratado*)

	Placebo	empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
N	2333	4687
Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, IM não fatal ou AVC não fatal, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 95,02%) **		0,86 (0,74; 0,99)
Valor de p para superioridade		0,0382
Morte CV, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49; 0,77)
Valor de p		<0,0001
IM não fatal, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70; 1,09)
Valor de p		0,2189
AVC não fatal, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92; 1,67)
Valor de p		0,1638
Mortalidade por todas as causas, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57; 0,82)
Valor de p		<0,0001
Mortalidade não CV, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60; 1,16)

* ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

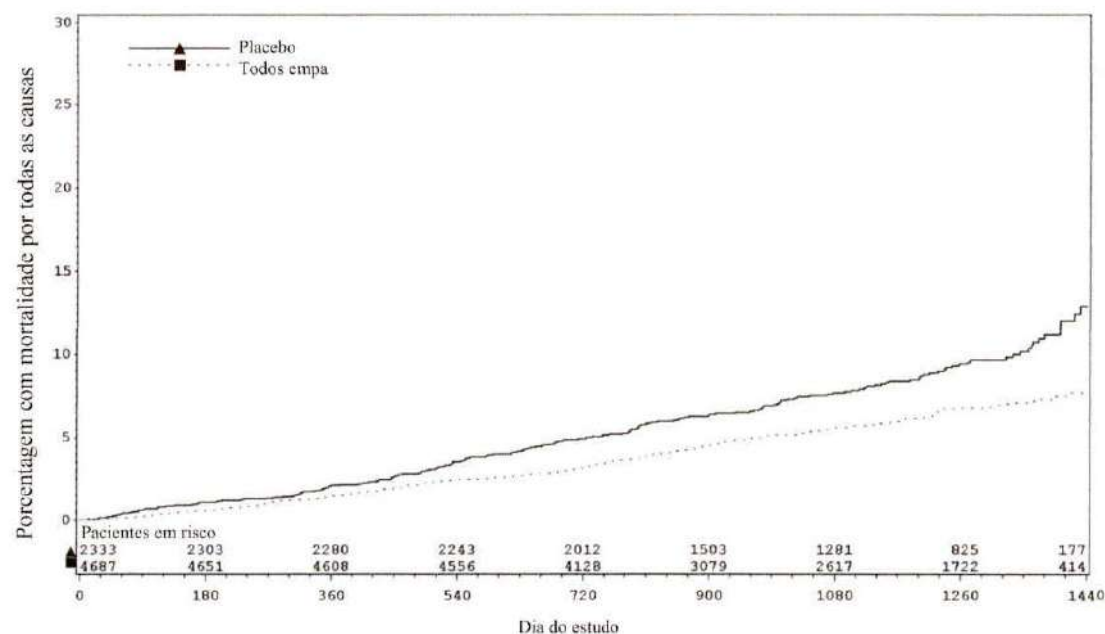
** Uma vez que os dados do estudo foram incluídos em uma análise interina, aplicou-se um intervalo de confiança bicaudal de 95%, o que corresponde a um valor de p de menos de 0,0498 para significância.

Figura 1 Tempo para ocorrência de morte CV




JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Figura 2 Tempo para ocorrência de mortalidade por todas as causas *



* Estimativa de Kaplan-Meier de tempo para mortalidade por todas as causas, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. Placebo.

Reduções no risco de insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV

JARDIANCE reduziu significativamente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao placebo (Tabela 16 e Figura 3).

Tabela 16 Efeito do tratamento hospitalar para insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (exceto AVC fatal) (Conjunto Tratado*)

	placebo	empagliflozina** (10 e 25 mg, agrupado)
N	2333	4687
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização ou morte CV (exceto AVC fatal), N (%) ***	198 (8,5)	265 (5,7)
Razão de risco (IC 95%)		0,66 (0,55; 0,79)
Valor de p		<0,0001
Insuficiência cardíaca exigindo hospitalização, N (%)	95 (4,1)	126 (2,7)
Razão de risco (IC 95%)		0,65 (0,50; 0,85)
Valor de p		0,0017
Morte CV (exceto AVC fatal), N (%)	126 (5,4)	156 (3,3)
Razão de risco vs. placebo (IC 95%)		0,61 (0,48; 0,77)
Valor de p		<0,0001

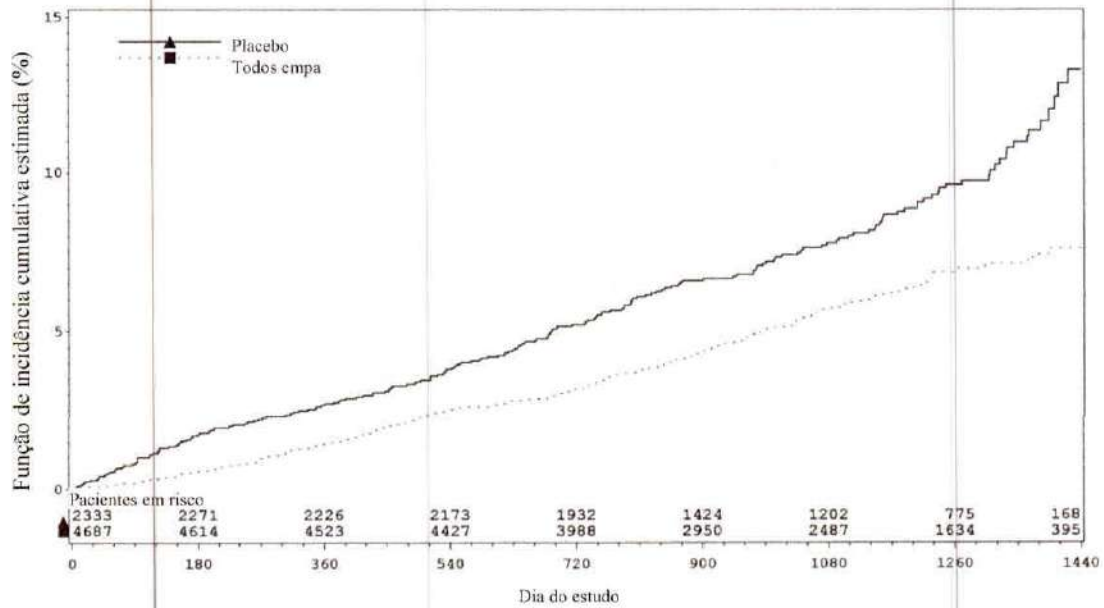
* ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo

** empagliflozina 10 mg e 25 mg mostraram resultados consistentes

*** tempo para o primeiro evento

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Figura 3 Tempo para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV*

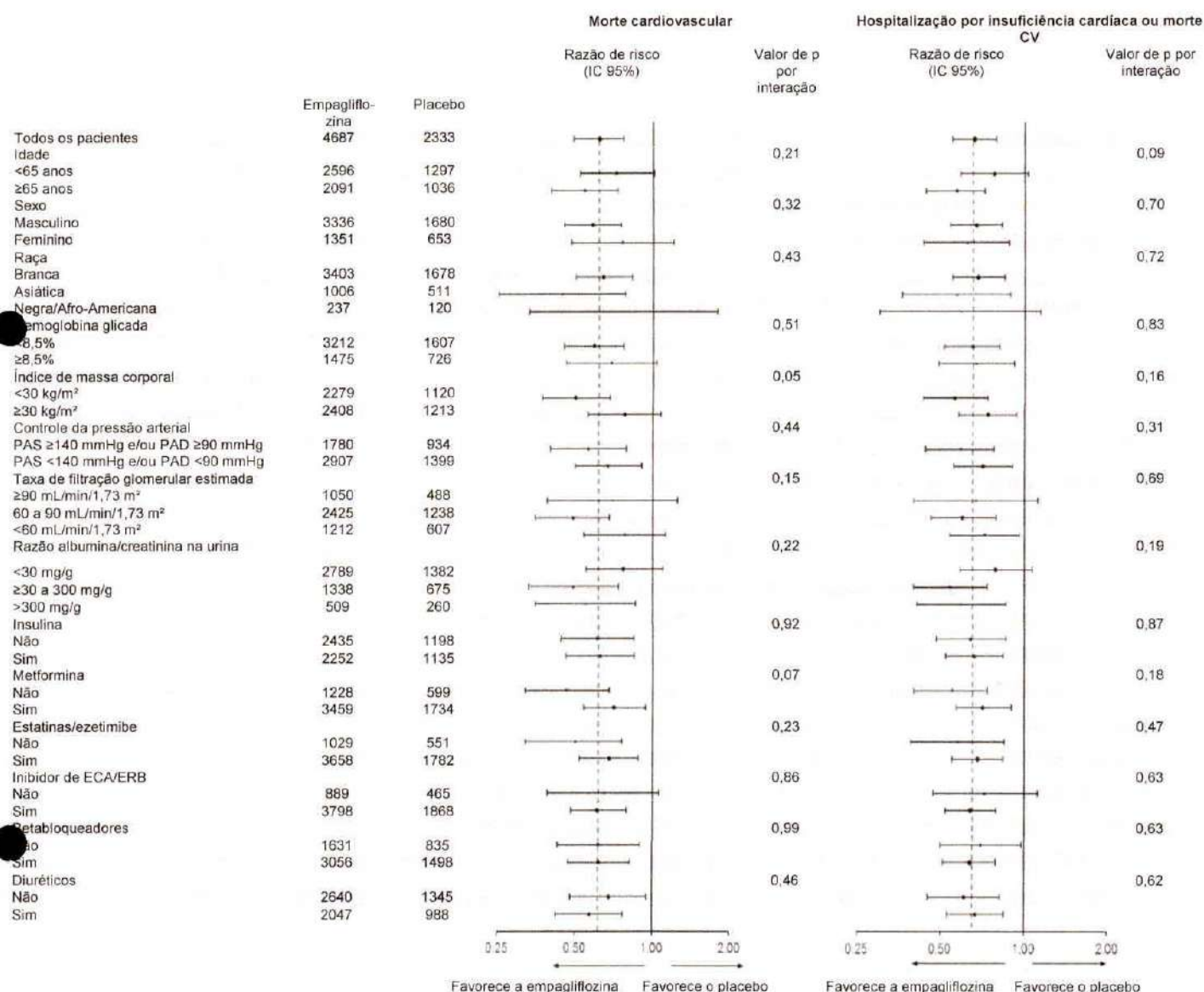


* Função de incidência cumulativa estimada para a primeira ocorrência da primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV, conjunto agrupado de sujeitos tratados com empagliflozina vs. placebo

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Os benefícios cardiovasculares observados de JARDIANCE foram consistentes entre os subgrupos apresentados na Figura 4.

Figura 4 Análise de subgrupos para morte CV e hospitalização por insuficiência cardíaca ou de morte CV*. **



* Hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte CV exclui AVC fatal

** O valor de p é para testar a homogeneidade da diferença do grupo de tratamento entre os subgrupos (teste para o grupo por interação covariada) sem ajuste para testes múltiplos e pode não refletir o efeito de um fator em particular após ajuste para todos os outros fatores. A homogeneidade ou heterogeneidade aparente entre os grupos não deve ser interpretada de forma excessiva.

Doença renal diabética

Na população do estudo EMPA-REG OUTCOME®, o risco de nefropatia nova ou agravada - (definido como o surgimento de macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica e início da terapia de substituição renal (ou seja, hemodiálise)) foi reduzido significativamente no grupo de empagliflozina em comparação ao placebo (Tabela 17 e Figura 5).

Comparado ao placebo, JARDIANCE mostrou uma ocorrência significativamente maior de normo ou microalbuminúria sustentada em pacientes com macroalbuminúria basal (RR 1,82, IC 95% 1,40; 2,37).

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Tabela 17

Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada (Conjunto Tratado*)

	Placebo	empagliflozina (10 e 25 mg, agrupado)
N	2061	4124
Nefropatia nova ou agravada, N (%)	388 (18,8)	525 (12,7)
Razão de risco (IC 95%)		0,61 (0,53; 0,70)
Valor de p		<0,0001
N	2323	4645
Duplicação do nível de creatinina sérica**, N (%)	60 (2,6)	70 (1,5)
Razão de risco (IC 95%)		0,56 (0,39; 0,79)
Valor de p		0,0009
N	2033	4091
Novo surgimento de macroalbuminúria***, N (%)	330 (16,2)	459 (11,2)
Razão de risco (IC 95%)		0,62 (0,54; 0,72)
Valor de p		<0,0001
N	2333	4687
Início da terapia de substituição renal contínua, N (%)	14 (0,6)	13 (0,3)
Razão de risco (IC 95%)		0,45 (0,21; 0,97)
Valor de p		0,0409
N	2333	4687
Morte devido à doença renal, N (%)****	0	3 (0,1)

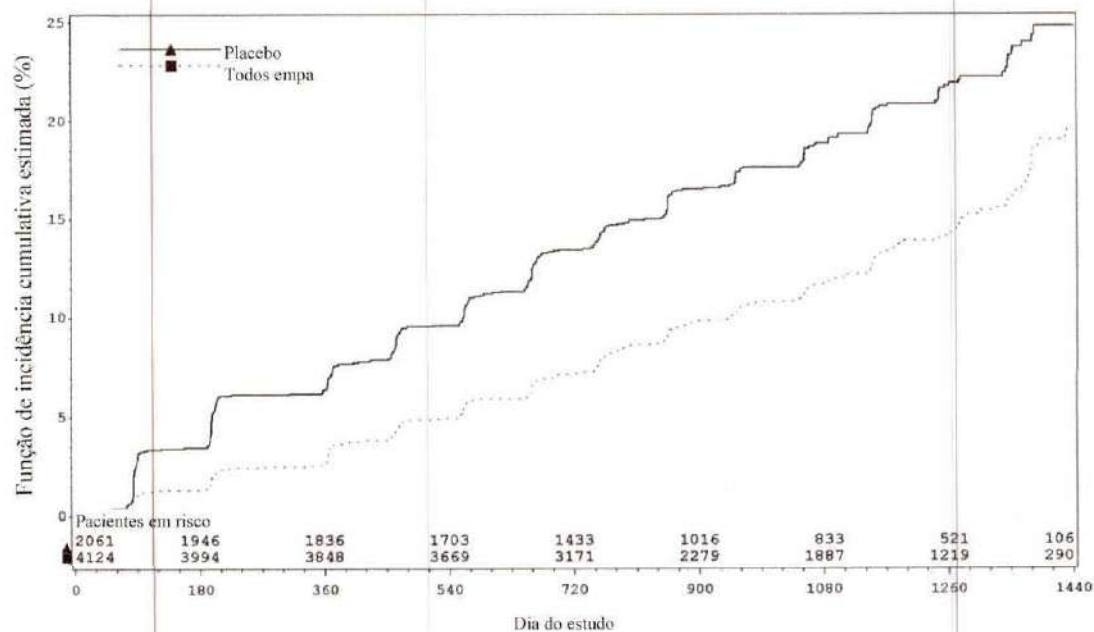
* ou seja, pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo

** Acompanhado por TFG_e ≤45 mL/min/1,73 m²

*** Razão de Albumina-Creatinina na Urina >300 mg/g

**** Devido à baixa taxa de evento, a RR não foi calculada

Figura 5 Tempo para primeira nefropatia nova ou agravada

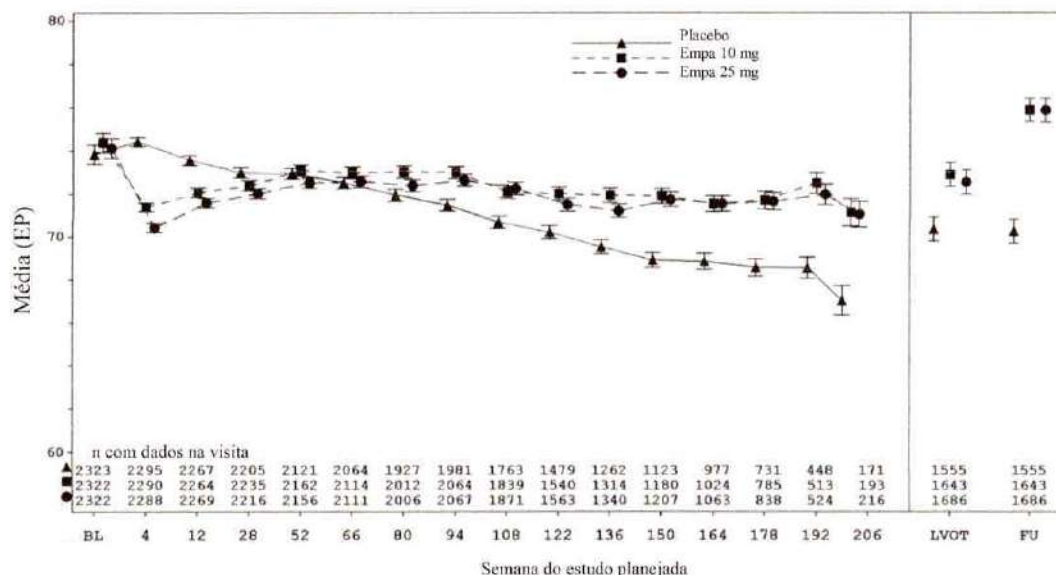




JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

O tratamento com empagliflozina preservou a TFGe, e a TFGe aumentou durante o acompanhamento de 4 semanas após o tratamento. No entanto, o grupo do placebo mostrou um declínio gradual na TFG no decorrer do estudo, sem alteração adicional durante o acompanhamento de 4 semanas (vide Figura 6).

Figura 6 TFGe ao longo do tempo*



* Resultados de MMRM da TFGe (MDRD) (mL/min/1,73 m²) ao longo do tempo, último valor não ajustado no tratamento e valor do acompanhamento – conjunto tratado – lado direito com base em pacientes com último valor disponível no tratamento (LVOT) e acompanhamento (FU).

Estudo de QTc completo

Em um estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo, com comparador ativo, de 30 indivíduos saudáveis não se observou aumento de QTc tanto com empagliflozina de 25 mg como de 200 mg¹⁰.

Referências Bibliográficas

- Roden M, Weng J, Eibracht J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(3): 208-19.
- Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker et al; Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1650-1659.
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonyleurea in Patients With Type 2 Diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3396-404.
- Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):147-58.
- Riderstrale M, Andersen KR, Zeller C et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9): 691-700
- Jelaska A, Macha S, Petrini M, Wang F, Puertolas L. A phase IIb, randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, safety and efficacy study of BI10773 (10mg and 25mg) administered orally, once daily over 78 weeks in type 2 diabetic patients receiving treatment with basal insulin (glargine, detemir or NPH insulin only) with or without concomitant metformin and/or sulfonyleurea therapy and insufficient glycaemic control.
- Barnett A, Mithal A, Manassie J et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369–384.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38(3):420-8.



JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

9. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38(3):384-393. Ring A, Brand T, Macha S et al. The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:70-80.
10. Vedel C, A, Lepage, Macha, S, Roux, et al. A phase III double-blind, extension, placebo-controlled parallel group safety and efficacy trial of BI 10773 (10 and 25 mg once daily) and sitagliptin (100 mg once daily) given for minimum 76 weeks (including 24 weeks of preceding trial) as monotherapy or with different background therapies in patients with type 2 diabetes mellitus previously completing trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23.
11. Brown, C. A 24-week phase III randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral administration of empagliflozin + metformin compared with the individual components of empagliflozin or metformin in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus.
12. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S et al. Combination of empagliflozina and linagliptina as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformina. *Diabetes Care*. 2015 Mar; 38(3):384-93.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22):2117-28.
14. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(7): 1815-1823.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de Ação

A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose 2) com um IC_{50} de 1,3 nM, que tem uma seletividade 5.000 vezes maior em relação ao SGLT1 (cotransportador de sódio e glicose 1) humano (IC_{50} de 6.278 nM), responsável pela absorção da glicose no intestino. Além disso, a seletividade elevada pode ser demonstrada para outros transportadores de glicose (GLUTs) responsáveis pela homeostase da glicose em diferentes tecidos.

O SGLT-2 é altamente expresso no rim, enquanto que a expressão em outros tecidos não ocorre ou é muito baixa. Ele é responsável como transportador predominante pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2, reduzindo a reabsorção renal de glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim através deste mecanismo glicosúrico é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular. Através da inibição do SGLT-2 em pacientes com DM2 e hiperglicemia, a glicose em excesso é excretada na urina.

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e se manteve durante o intervalo de dosagem de 24 horas. A excreção urinária de glicose foi mantida no final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média aproximada de 78 g/dia, com empagliflozina 25 mg uma vez por dia. O aumento da glicosúria resultou em uma redução imediata da glicemia em pacientes com DM2.

A empagliflozina (10 mg e 25 mg) melhora a glicemia tanto em jejum como pós-prandial.

O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia. Percebeu-se uma melhora dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo a Avaliação do Modelo de Homeostase (HOMA- β) e a razão pró-insulina/insulina. Além disso, a excreção urinária de glicose desencadeia a perda de calorias, associada com a perda de gordura corporal e redução de peso corporal.

A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese leve que pode contribuir para a redução sustentada e moderada da pressão arterial.

Farmacocinética

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina tem sido amplamente caracterizada em voluntários saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no t_{max} médio de 1,5 h após a dose. Depois disso, as concentrações no plasma diminuíram de uma maneira bifásica com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC (área sob a curva) plasmática média no estado de equilíbrio foi de 4.740 nmol.h/L e a C_{max} foi de 687 nmol/L, com 25 mg de empagliflozina uma vez por dia. A exposição sistêmica da empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado de equilíbrio da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear em função do tempo. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e em pacientes com DM2.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

A administração de 25 mg de empagliflozina após uma refeição rica em gordura e de elevado teor calórico resultou em uma exposição levemente menor; a AUC diminuiu em aproximadamente 16% e a $C_{\text{máx}}$ diminuiu em aproximadamente 37%, em relação ao estado de jejum. O efeito observado do alimento na farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio foi estimado ser 73,8 L, com base em uma análise farmacocinética da população. Após a administração de uma solução oral de empagliflozina- ^{14}C a indivíduos saudáveis, a presença em células vermelhas foi de aproximadamente 36,8% e a ligação às proteínas plasmáticas foi de 86,2%.

Biotransformação

Nenhum dos principais metabólitos de empagliflozina foi detectado no plasma humano e os metabólitos mais abundantes foram três conjugados glucuronídeos (2-O-, 3-O-, e 6-O-glicuronídeo). A exposição sistêmica de cada metabólito foi menor que 10% do total do medicamento ingerido. Estudos *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo de empagliflozina em humanos seja a glicuronidação por uridina 5'-difosfo--glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Excreção

A meia-vida terminal aparente de eliminação da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a depuração oral aparente foi 10,6 L/h com base na análise farmacocinética da população. As variabilidades inter-indivíduos e residual para depuração oral de empagliflozina foram de 39,1% e 35,8%, respectivamente. Com uma dose única diária, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da empagliflozina foram atingidas na quinta dose. Consistente com a meia-vida observou-se no estado de equilíbrio, uma acumulação de até 22%, em relação à AUC plasmática. Após administração de uma solução oral de empagliflozina- ^{14}C a indivíduos saudáveis, cerca de 95,6% da radioatividade relacionada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41,2%) ou na urina (54,4%). A maioria da radioatividade relacionada ao fármaco recuperada nas fezes era o fármaco inalterado e cerca de metade da radioatividade excretada na urina era o fármaco inalterado.

Populações Especiais

Comprometimento renal: em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 60 - < 90 mL/min/1,73 m²), moderada (taxa de filtração glomerular: 30 - < 60 mL/min/1,73 m²), grave (taxa de filtração glomerular: < 30 mL/min/1,73 m²) e pacientes com insuficiência renal/doença renal terminal, a AUC da empagliflozina aumentou em aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis de picos plasmáticos da empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com insuficiência renal moderada, e com insuficiência renal/doença renal terminal em comparação com pacientes com função renal normal. Os níveis de picos plasmáticos de empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com insuficiência renal leve e grave, em comparação com indivíduos com função renal normal. Em conformidade com o estudo de Fase I, a análise farmacocinética da população mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a redução da taxa de filtração glomerular levando a um aumento da exposição ao fármaco. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal.

Comprometimento hepático: em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave, de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a $C_{\text{máx}}$ em cerca de 4%, 23% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Com base na farmacocinética, não se recomenda ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática.

Índice de Massa Corporal (IMC): não é necessário ajuste posológico com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Sexo: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo. O sexo não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Raça: nenhum ajuste posológico é necessário com base na raça. Com base na análise farmacocinética da população, a AUC foi estimada em 13,5% maior em pacientes asiáticos com um IMC de 25 kg/m² em comparação aos pacientes não asiáticos com um IMC de 25 kg/m².

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Idosos: a idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população.

Crianças: ainda não foram realizados estudos caracterizando a farmacocinética da empagliflozina em pacientes pediátricos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

JARDIANCE é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina, ou aos excipientes da fórmula, ou em caso de doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

JARDIANCE não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1.

Cetoacidose diabética

Casos de cetoacidose diabética, uma condição grave com risco de vida e com necessidade de hospitalização urgente, foram relatados em pacientes tratados com empagliflozina, incluindo casos fatais. Em um número de casos relatados, a apresentação desta condição foi atípica com valores de glicemia discretamente aumentada, abaixo de 250 mg/dL.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado no caso de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência.

Os pacientes devem ser avaliados quanto à cetoacidose imediatamente se estes sintomas ocorrerem, independentemente do nível de glicemia. Se houver suspeita de cetoacidose, o tratamento com JARDIANCE deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado e tratamento imediato deve ser instituído.

JARDIANCE deve ser usado com cautela em pacientes que possam apresentar um maior risco de cetoacidose diabética enquanto usam JARDIANCE, incluindo aqueles sob uma dieta com restrição de carboidratos (visto que a combinação pode aumentar ainda mais a produção de corpos cetônicos), pacientes com doenças agudas, doenças pancreáticas sugerindo deficiência de insulina (por exemplo, diabetes tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia de pâncreas), redução da dose de insulina (incluindo a falha da bomba de insulina), abuso de álcool, desidratação grave e pacientes com história de cetoacidose. Deve-se ter cautela ao reduzir a dose de insulina (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Em pacientes tratados com JARDIANCE deve-se considerar monitoramento da cetoacidose e a interrupção temporária de JARDIANCE em situações clínicas conhecidas por predispor à cetoacidose (por exemplo, jejum prolongado devido à doença aguda ou cirurgia).

Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram relatados casos pós-comercialização de fasciíte necrosante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier), uma infecção necrosante rara, porém grave e com risco de vida, em pacientes do sexo feminino e masculino com diabetes mellitus tratados com inibidores de SGLT-2, incluindo a empagliflozina. Casos graves incluíram hospitalização, cirurgias múltiplas e óbito.

Pacientes tratados com JARDIANCE que apresentem dor ou sensibilidade, vermelhidão, inchaço na área genital ou do períneo, febre e mal-estar devem ser avaliados para fasciíte necrosante. Se houver suspeita, o uso de JARDIANCE deve ser descontinuado e o tratamento imediato deve ser iniciado (incluindo antibióticos de amplo espectro e desbridamento cirúrgico, se necessário).

Pacientes com comprometimento renal

JARDIANCE não é recomendado para uso em pacientes com taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73 m².

Monitoramento da função renal

Devido ao mecanismo de ação, a eficácia da empagliflozina depende da função renal. Assim, recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento com JARDIANCE e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos anualmente.

Pacientes com risco de hipovolemia

Com base no mecanismo de ação dos inibidores de SGLT-2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode levar a uma modesta redução na pressão arterial. Portanto, recomenda-se precaução em pacientes para os quais uma queda da pressão arterial induzida pela empagliflozina pode representar um risco, como em pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou pacientes com 75 anos ou mais.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Em caso de condições que podem levar à perda de líquido (por exemplo, doença gastrointestinal), recomenda-se um cuidadoso monitoramento do volume (por exemplo, exame físico, medidas de pressão arterial, exames laboratoriais incluindo hematócrito) e eletrólitos para pacientes que fazem uso de empagliflozina. A interrupção temporária do tratamento com JARDIANCE a deve ser considerada até que a perda de líquido seja corrigida.

Infecções do trato urinário

Nos estudos agrupados, duplo-cego, controlados por placebo de 18 a 24 semanas de duração, a frequência global de infecção do trato urinário reportado como evento adverso foi maior do que com o placebo em pacientes tratados com empagliflozina 10 mg e semelhante ao placebo em pacientes tratados com empagliflozina 25 mg (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Casos de infecções complicadas do trato urinário incluindo pielonefrite e urosepsse foram relatados no pós-comercialização em pacientes tratados com empagliflozina. Deve-se considerar a interrupção temporária de JARDIANCE em pacientes com infecções complicadas do trato urinário.

Pacientes idosos

Pacientes com 75 anos de idade ou mais podem apresentar risco elevado de hipovolemia, portanto, JARDIANCE deve ser prescrito com cautela a estes pacientes.

A experiência terapêutica em pacientes com 85 anos de idade é limitada. O início da terapia com JARDIANCE nesta população não é recomendada.

Os comprimidos de JARDIANCE 10 mg contém 162,5 mg de lactose e os de JARDIANCE 25 mg contém 113 mg de lactose por dose máxima diária recomendada. Pacientes que possuem condições hereditárias raras de intolerância à galactose (ex. galactosemia) não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos de JARDIANCE 10 mg e JARDIANCE 25 mg contém menos de 23 mg de sódio, sendo, portanto, considerados livres de sódio.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

Existem poucos dados sobre a utilização de JARDIANCE em mulheres grávidas. Estudos pré-clínicos não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de JARDIANCE durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

Lactação

Não há dados em humanos sobre a excreção da empagliflozina no leite. Dados pré-clínicos disponíveis em animais mostraram excreção de empagliflozina no leite. Não se pode excluir um risco para os recém-nascidos/bebês. Recomenda-se descontinuar a amamentação durante o tratamento com JARDIANCE.

Fertilidade

Nenhum estudo sobre o efeito na fertilidade humana foi realizado com JARDIANCE. Estudos pré-clínicos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos sobre a fertilidade.

JARDIANCE está classificado na categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos: a empagliflozina pode aumentar o efeito diurético de tiazídicos e diuréticos de alça e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão.

Insulina e secretagogos de insulina tais como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Portanto, uma dose mais baixa de insulina ou um secretagogo de insulina pode ser necessário para reduzir o risco de hipoglicemia, quando usados em combinação com empagliflozina.

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Interferência com teste de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG): o monitoramento do controle da glicemia com teste de 1,5-AG não é recomendado, pois as medidas de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico nos pacientes em uso de inibidores de SGLT-2. Utilizar métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

Interações farmacocinéticas

Avaliação *in vitro* de interações farmacológicas: a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. Os dados *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glicuronidação pela uridina 5'-difosfo-glicuronosiltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9. A empagliflozina não inibe a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. Em doses terapêuticas, o potencial para a empagliflozina inibir ou inativar reversivelmente as principais isoformas do CYP450 e UGT é remota. Interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas do CYP450 e UGT com empagliflozina e substratos administrados concomitantemente destas enzimas são, portanto, consideradas improváveis.

A empagliflozina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), mas não inibe estes transportadores de efluxo em doses terapêuticas. Com base nos estudos *in vitro*, considera-se improvável que a empagliflozina cause interações com medicamentos que são substratos da glicoproteína P. A empagliflozina é um substrato dos transportadores humanos de captação de OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não de OAT1 e OCT2. A empagliflozina não inibe nenhum desses transportadores humanos de captação em concentrações no plasma clinicamente relevantes e, como tal, considera-se improvável as interações medicamentosas com os substratos destes transportadores de captação.

Avaliação *in vivo* de interações farmacológicas: não se observou interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando a empagliflozina foi coadministrada com outros medicamentos habitualmente utilizados. Com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos, não se recomenda ajuste na dose de JARDIANCE quando coadministrado com outros medicamentos prescritos com frequência.

A farmacocinética da empagliflozina foi semelhante com e sem a coadministração de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril e sinvastatina em voluntários saudáveis e com ou sem coadministração de torasemida e hidroclorotiazida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Observou-se aumentos na exposição total (AUC) da empagliflozina após coadministração com genfibrozila (59%), rifampicina (35%), ou probenecida (53%). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A empagliflozina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, digoxina, ramipril, sinvastatina, hidroclorotiazida, torasemida e contraceptivos orais, quando coadministradas em voluntários saudáveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). O prazo de validade de JARDIANCE é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O comprimido de JARDIANCE 10 mg é amarelo claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas e com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e S10 na outra.

O comprimido de JARDIANCE 25 mg é amarelo claro, oval, biconvexo, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em uma face e S25 na outra.

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 JARDIANCE deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos. A dose inicial recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. O tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 deve ser individualizado com base na eficácia e tolerabilidade. A dose máxima de 25 mg ao dia pode ser utilizada, porém não deve ser excedida.

Pacientes com comprometimento renal:

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com taxa de filtração glomerular ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Pacientes com comprometimento hepático:

Não se recomenda ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.



JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

Pacientes idosos:

Não se recomenda ajuste de dose em pacientes idosos. A experiência terapêutica em pacientes com 85 anos de idade ou mais é limitada. O início da terapia com empagliflozina nesta população não é recomendada.

Pacientes pediátricos:

Em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos, a segurança e a eficácia de JARDIANCE não foram estabelecidas.

Terapia de combinação:

Quando JARDIANCE é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode-se considerar a dose mais baixa destas para reduzir o risco de hipoglicemia.

Esquecimento de dose

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada no mesmo dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Um total de 15.582 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados em estudos clínicos para avaliar a segurança de empagliflozina, dos quais 10.004 pacientes foram tratados com empagliflozina, sozinha ou em combinação com metformina, sulfonilureia, agonista de PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama), inibidores de DPP4 ou insulina.

Este conjunto inclui o estudo EMPA-REG OUTCOME[®] envolvendo 7.020 pacientes com alto risco cardiovascular (idade média de 63,1 anos; 9,3% dos pacientes com pelo menos 75 anos de idade; 28,5% mulheres) tratados com JARDIANCE 10 mg ao dia (n = 2.345), JARDIANCE 25 mg ao dia (n = 2.342), ou placebo (n = 2.333) por até 4,5 anos. O perfil de segurança global da empagliflozina neste estudo foi comparável ao perfil de segurança previamente conhecido.

Nos estudos descritos acima, a frequência de eventos adversos que conduziu à descontinuação foi semelhante em grupos tratados com placebo, JARDIANCE 10 mg e JARDIANCE 25 mg.

Os estudos controlados por placebo, duplo-cego, de 18 a 24 semanas de exposição incluíram 3.534 pacientes, dos quais 1.183 foram tratados com placebo, 1.185 foram tratados com JARDIANCE 10 mg e 1.166 foram tratados com JARDIANCE 25 mg.

A reação adversa mais frequente foi a hipoglicemia, que depende do tipo de terapia de base usada nos respectivos estudos (vide "Descrição de reações adversas selecionadas" a seguir).

As reações adversas relatadas em pacientes que receberam JARDIANCE em estudos controlados por placebo, duplo-cegos, de 18 até 24 semanas e reações adversas derivadas de experiência pós-comercialização estão classificadas por frequência:

- Reação muito comum ($\geq 1/10$): hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina)^a.
- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais^a, micção aumentada^a, prurido, reações alérgicas de pele (ex. *rash*, urticária)^b, infecções do trato urinário^a (incluindo pielonefrite e urosepse)^b, sede, aumento dos lipídios séricos^c.
- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipovolemia^a, disúria, aumento da creatinina sérica^a, cetoacidose^b, taxa de filtração glomerular diminuída^a, aumento do hematócrito^c (para JARDIANCE 25 mg).
- Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$): aumento do hematócrito^c (para JARDIANCE 10 mg).
- Reação com frequência desconhecida: angioedema^b, fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)^b.

^a vide subitens a seguir para informações adicionais.

^b derivadas de experiência pós-comercialização.

^c vide "2.RESULTADOS DE EFICÁCIA" para informações adicionais.

Descrição de reações adversas selecionadas

As frequências das reações adversas abaixo foram calculadas independentemente de suas causalidades.

Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia dependeu da terapia de base que foi utilizada nos respectivos estudos e foi semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina, em combinação com pioglitazona

002484

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais metformina. A frequência de pacientes com hipoglicemia foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com metformina mais sulfonilureia, e em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Hipoglicemia grave (eventos que necessitam de assistência)

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi baixa (<1%) e semelhante na monoterapia com JARDIANCE e com o placebo, em combinação com metformina com ou sem sulfonilureia, em combinação com pioglitazona com ou sem metformina e em combinação com linagliptina mais metformina.

A frequência de pacientes com eventos hipoglicêmicos graves foi maior em pacientes tratados com JARDIANCE em comparação ao placebo, quando administrado em combinação com insulina com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia.

Tabela 18 Frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia confirmados por estudo (1245.19; 1245.20; 1245.23 (met); 1245.23 (met+SU); 1245.33, 1245.49; 1275.9 (lina+met) e 1245.25 Conjunto Tratado¹).

Grupo de Tratamento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
n	229	224	223
Geral confirmado (%)	0,4%	0,4%	0,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina (1245.23 (met)) (24 semanas)			
n	206	217	214
Geral confirmado (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com metformina + sulfonilureia (1245.23 (met + SU)) (24 semanas)			
n	225	224	217
Geral confirmado (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com pioglitazona com ou sem metformina (1245.19) (24 semanas)			
n	165	165	168
Geral confirmado (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
Em combinação com insulina basal (1245.33) (18 semanas² / 78 semanas)			
n	170	169	155
Geral confirmado (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Grave (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
Em combinação com insulina em múltiplas doses com ou sem metformina (1245.49) (18 semanas² / 52 semanas)			
n	188	186	189
Geral confirmado (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Grave (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
Em combinação com metformina e linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			



JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

n	n=110	n=112	n=110
Geral confirmado (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0,9%
EMPA-REG OUTCOME[®] (1245.25)			
n	2333	2345	2342
Geral confirmado (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glicemia ≤ 70 mL/dL ou assistência necessária.

Grave: assistência necessária.

¹ ou seja pacientes que receberam pelo menos uma dose do fármaco no estudo

² A dose de insulina como medicação de base deveria ser estável durante as primeiras 18 semanas

³ Esta foi uma combinação em dose fixa de empagliflozina com linagliptina 5 mg com um tratamento de base com metformina (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA")

Dados Fonte: 1245.19 [U12-1516, Tabela 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabela 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tabelas 15.1.3.2.3: 3 e 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tabelas 15.3.2.3: 3 e 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tabelas 15.3.2.4: 3 e 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02, Tabela 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, tabela 15.3.1.4.4].

Infecção do trato urinário

A frequência global de eventos adversos de infecção do trato urinário foi semelhante nos pacientes tratados com JARDIANCE 25 mg e placebo (7,0% e 7,2%) e superior nos pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (8,8 %). Semelhante ao placebo, a infecção do trato urinário foi relatada com mais frequência para JARDIANCE em pacientes com histórico de infecções do trato urinário crônicas ou recorrentes. A intensidade de infecções do trato urinário foi semelhante à do placebo para relatos de intensidade leve, moderada e grave. Eventos de infecções do trato urinário foram relatados mais frequentemente para empagliflozina em comparação com placebo em pacientes do sexo feminino, mas não em pacientes do sexo masculino.

Monilíase vaginal, vulvovaginites, balanite e outras infecções genitais

Monilíase vaginal, vulvovaginites, balanite e outras infecções genitais foram relatadas mais frequentemente para JARDIANCE 10 mg (4,0%) e JARDIANCE 25 mg (3,9%) em comparação com placebo (1,0%) e foram mais frequentes para empagliflozina comparado ao placebo em pacientes do sexo feminino. A diferença de frequência foi menos pronunciada em pacientes do sexo masculino. As infecções do trato genital foram de intensidade leve ou moderada, e não houve eventos de intensidade grave.

Aumento da micção

Como esperado, devido ao seu mecanismo de ação, observou-se em frequências mais elevadas aumento da micção (tal como avaliado pela pesquisa de termo preferencial incluindo poliúria, polidipsia, noctúria) em pacientes tratados com JARDIANCE 10 mg (3,5%) e JARDIANCE 25 mg (3,3%) em comparação ao placebo (1,4%). O aumento da micção foi em sua maioria de intensidade leve ou moderada. A frequência de noctúria relatada foi comparável entre placebo e JARDIANCE (<1%).

Hipovolemia

A frequência global de hipovolemia (incluindo os termos predefinidos, queda da pressão arterial (ambulatorial), queda da pressão arterial sistólica, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope) foi semelhante ao placebo (JARDIANCE 10 mg = 0,6 %, JARDIANCE 25 mg = 0,4% e placebo = 0,3%). O efeito da empagliflozina na excreção urinária de glicose está associado à diurese osmótica, o que poderia afetar o estado de hidratação de pacientes com 75 anos de idade ou mais. Em pacientes com 75 anos ou mais de idade (agrupamento de todos os pacientes com diabetes, n = 13.402), a frequência de eventos de hipovolemia foi semelhante para JARDIANCE 10 mg (2,3%) em comparação com o placebo (2,1%), mas aumenta com JARDIANCE 25 mg (4,3%).

Aumento da creatinina sérica e taxa de filtração glomerular diminuída

A frequência global de pacientes com aumento da creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular foi semelhante entre empagliflozina e placebo (aumento da creatinina sérica: empagliflozina 10 mg= 0,6%, empagliflozina 25 mg= 0,1%, placebo= 0,5%; taxa de filtração glomerular diminuída: empagliflozina 10 mg= 0,1 %, empagliflozina 25 mg= 0%, placebo= 0,3%).

Em estudos duplo-cegos, controlados por placebo e de duração de 76 semanas, foram observados aumentos transitórios iniciais da creatinina (alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg= 0,02 mg/dL, empagliflozina 25 mg= 0,01 mg/dL) e diminuição transitória inicial nas taxas de filtração glomerular estimada

JARDIANCE PROFISSIONAL DA SAÚDE

(alteração média em relação ao basal após 12 semanas: empagliflozina 10 mg= -1,34 mL/min/1,73m², empagliflozina 25 mg= -1,37 mL/min/1,73m²). Estas alterações foram geralmente reversíveis durante o tratamento contínuo ou após a descontinuação do medicamento (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”, figura 6: TFG_e ao longo do tempo, do estudo EMPA-REG OUTCOME®).

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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Durante os estudos clínicos controlados em indivíduos saudáveis, doses únicas de até 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 vezes a dose diária máxima recomendada, foram bem toleradas.

Tratamento

Na eventualidade de uma superdose, deve-se iniciar tratamento de suporte apropriado ao estado clínico do paciente. Não há estudos sobre a remoção de empagliflozina por hemodiálise.

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

MS – 1.0367.0172

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo – CRF-SP 22440

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800 701 6633

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

Venda sob prescrição médica

20180924

C19-01

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
07/01/2015	0011793/15-5	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	0011793/15-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2015	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula, juntamente com atualização do item abaixo: - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
10/02/2015	0128483/15-5	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/02/2015	0128483/15-5	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	10/02/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
20/05/2015	0443931/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	20/05/2015	0443931/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	20/05/2015	- COMPOSIÇÃO - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
13/08/2015	0719766/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	13/08/2015	0719766/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	13/08/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

002487

30/11/2015	1037872/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	30/11/2015	1037872/15-3	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	30/11/2015	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
11/02/2016	1258309/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	11/02/2016	1258309/16-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	11/02/2016	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
02/06/2016	1860234/16-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	02/06/2016	1860234/16-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	02/06/2016	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
15/09/2016	2289207/16-9	10451- MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	15/09/2016	2289207/16-9	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	15/09/2016	- RESULTADOS DE EFICÁCIA - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
22/05/2017	0961781/17-7	10451- MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	22/05/2017	0961781/17-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2017	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30

002488

24/11/2017	2231754/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	2231754/17-6	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2017	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
04/07/2018	0531327/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2018	0531327/18-9	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2018	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - SUPERDOSE	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 10 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 10 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
17/10/2018	1006316/18-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	1006316/18-1	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ; 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ; 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ; 25 MG COM REV CT BL AL PLAS X 30
21/01/2019	(---)	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2015	1033756/15-3	1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÉUTICA NOVA NO PAÍS	24/12/2018	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Alteração da responsabilidade técnica	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10; 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30; 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10; 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30



Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

[Consultas](#) | [Medicamentos](#) | Medicamentos

Detalhe do Produto: GARDENAL

Nome da Empresa Detentora do Registro	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	10.588.595/0010-92	Autorização	1.08.326-7
Processo	25351.190335/2019-70	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	03/06/2019
Nome Comercial	GARDENAL	Registro	183260323	Vencimento do registro	10/2029
Princípio Ativo	FENOBARBITAL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	ANTICONVULSIVANTES
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

[Expandir Todas](#)

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML ATIVA	1832603230010	SOLUÇÃO ORAL	03/06/2019	24 meses
2	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1832603230029	COMPRIMIDO SIMPLES	03/06/2019	24 meses
3	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1832603230037	COMPRIMIDO SIMPLES	03/06/2019	24 meses

[Voltar](#)

002490

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.214, DE 13 DE NOVEMBRO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Prorrogar por até 20 (vinte) dias do prazo original, no caso de petições prioritárias, e por até 60 (sessenta) dias do prazo original, no caso de petições ordinárias, nos termos do § 5º do art. 17-A da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, o(s) prazo(s) para publicação de decisão referente às petições de pós-registro listadas no ANEXO.

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

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
NÚMERO DE EXPEDIENTE DATA DO PROTOCOLO

FARMOQUÍMICA S/A - 33.349.473/0001-58
0551197/19-6 21/06/2019
0534996/19-6 17/06/2019
0533550/19-7 17/06/2019

THEODORO F SOBRAL & CIA LTDA 06.597.801/0001-62
0116523/19-2 06/02/2019

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.215, DE 13 DE NOVEMBRO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) sob os nºs de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a continuação da análise da petição de renovação de registro requerida, podendo a Administração, se for o caso, indeferir o pedido de renovação e cancelar o registro que tenha sido automaticamente revalidado, ou ratificá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações 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.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

RAZÃO SOCIAL
NOME DO PRODUTO NÚMERO DO REGISTRO
NÚMERO DO PROCESSO NÚMERO DO EXPEDIENTE

IFARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA
Dorfebril 10/2024
2599100469779 0119126198

ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA
Cobavital 10/2024
25351256554201137 0220932192
Luvox 10/2024
25351261118201121 0165890195
Dilacorone 10/2024
2599200203264 0175896199

ACCORD FARMACÊUTICA LTDA
sulfato de vincristina 10/2024
25351331301200899 0344847199
bicalutamida 10/2024
25351501851200881 0345229198

ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A.
Iskemil 10/2024
2599200257775 0282970193
Hidrocine 10/2024
25351067154200383 0283183190

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
Cicloplégico 10/2024
2599200929864 0193669197
Pred 10/2024
2599201175879 0150933191
Relestat 08/2024
25351051037200906 0071267191

ALTHAIA S.A. INDUSTRIA FARMACÊUTICA
candesartana cilexetila + hidroclorotiazida 10/2024
25351377750201336 0161386193

ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
Keftron 10/2024
25351052016200308 0248909191
Vancocina Cp 10/2024
25351042428200321 0223368191

APSEN FARMACÊUTICA S/A
Alois 10/2024
25351016175200331 0265991193

ASPEN PHARMA INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
Lanexat 10/2024
25351303149201722 0220570190

ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA.
Vesomni 10/2024
25351413037201368 0318722195

AUROBINDO PHARMA INDUSTRIA FARMACÊUTICA LIMITADA
cloridrato de cefepime 10/2024

25351120840200471 0304015191
captopril 10/2024
25351432525200655 0316568190

BAYER S.A.
Afrin 03/2025
25351063419201701 0150983197
Proviron 10/2024
25351089180200877 0335045192
Triquilar 10/2024
25351089348200844 0303750199
Diane 35 02/2025
25351094344200888 0303757196

BELFAR LTDA
Gargojuce 05/2025
2599100447880 0390546192
Micosbel 03/2025
2599200101976 0331764191

BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA
Sinustrat Vasoconstrictor 10/2024
25351403861201798 0295545198

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.
Persantin 10/2024
2599201614259 0093470194

BRAINARMA INDUSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A
cloridrato de amitriptilina 09/2024
25351534978201189 0125364196

CAMBER FARMACEUTICA LTDA
Tacrofort 10/2024
25351560608201796 0330334199

CAZI QUÍMICA FARMACEUTICA INDUSTRIA E COMERCIO LTDA
Laringex 10/2024
250000130228876 0271447197

CELLERA FARMACÊUTICA S.A.
PAMELOR 10/2024
25351055025201829 0240990199

CIMED INDUSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA
nimesulida 10/2024
25351524878200842 0220928194
cloridrato de metformina 10/2024
25351589270200863 0149151192

CIPLA BRASIL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
Melidrone 10/2024
25351336910201773 0136147193

COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A.
Benegrip Multi 10/2024
25351308168201212 0193997191
Coristina D 10/2024
25351268780201542 0194088191
Doril 10/2024
25351637563200922 0194049190
Conmel 10/2024
25351702829200950 0193989191
Polaramine 10/2024
25351390197201555 0207891191
Lydian 09/2024
25351676454201360 0134564198
Alivium 11/2021
25351261802201560 0327203196

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Bariogel 10/2024
2599100621677 0193211190
Tensuril 10/2024
2599100868279 0170574191
Dolosal 10/2024
2599201850174 0170596192
Compaz 10/2024
2599100256878 0240987199
Tegretard 01/2025
2599100418279 0203282191
Xylestesin 10/2024
2599200750163 0278293196
Sevclot 08/2024
25351397109201253 0106996199

DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA
Benicar Hct 10/2024
25351040170200418 0047842193

EMS S/A
A Saúde Da Mulher 07/2024
25351668917201032 1207654186
diproionato de betametasona 10/2024
25351151442200404 0183927196
latanoprost + maleato de timolol 10/2024
25351079295200853 0275013199
bromidrato de citalopram 10/2024
25351148349200757 0274915197
Risonato 10/2024
25351155495200900 0216758191
amoxicilina + clavulanato de potássio 10/2022
25351189327200666 0314491197
Clotrimazol 10/2024
25351152575200490 0322868199

EMS SIGMA PHARMA LTDA
sulfato de glicosamina 10/2024
25351218573200802 0274850199
Isordil 10/2024
2599200940964 0279402191

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Betatrinta 10/2024
25351059974200300 0221076192
Molieri 20 09/2024
25351344278201441 0189961199



002491

FARMARIN INDUSTRIA E COMERCIO LTDA

Evotaxel 10/2024
25351720488201792 0330913194
Evozar 10/2024
25351720578201783 0305115193

FARMOQUÍMICA S/A

Bectrim 10/2024
25351372638201917 0154371197
Gynopac 10/2024
25351022498200363 0263881199
Marevan 10/2024
25351062021200311 0266070199
Daraprim 10/2024
25351062495200362 0263923198
Oto Betnovate 10/2024
25351074483200461 0263851197

FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED

Nevirax 10/2024
250000405299973 0189522192

FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP

olanzapina 10/2024
25351368872201427 246378194
cloridrato de clomipramina 10/2024
25351371083201473 194148198
genfibrozila 10/2024
25351371096201442 0320070191
pentoxifilina 10/2024
25351371097201497 0354999192
cloridrato de sertralina 10/2024
25351371126201411 0346181195
cloridrato de fluoxetina 10/2024
25351371071201449 0218599197
Furp-Ampicilina 02/2023
2599100634481 2232651171

GALDERMA BRASIL LTDA

Epidoio 10/2024
25351199991200702 0295642190

GEOLAB INDUSTRIA FARMACÊUTICA S/A

Dipropionato de Betametasona + Sulfato de Gentamicina 10/2024
25351844870200851 0173712191
Sinvas 03/2023
25351004770200323 0351736195

GERMED FARMACEUTICA LTDA

bromidrato de citalopram 10/2024
25351147980200739 0274877191

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

Bectroban 10/2024
2500101560384 0009467196
Zinnat 10/2024
25351012477200411 0009472192
Avodart 10/2024
25351058583200360 0154137194
Sal De Andrews 10/2024
2500102051084 0228238191
Otrivina 10/2024
25351601497201606 0225700199

HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA

sulfato de neomicina + bacitracina zínica 10/2024
25351405710200758 0174175196
omeprazol 10/2024
25351827882200842 0307760198

HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA

Hynalgin 10/2024
2500100735187 0245283199

KLEY HERTZ FARMACEUTICA S.A

Sanasar 10/2024
2500100723179 0199778195
Aciclor 10/2024
2500003624598 0315033190

LABORATIL FARMACEUTICA LTDA

Nidazolín 10/2024
2599202069276 0385390190

LABORATÓRIO DAUDT OLIVEIRA LTDA

Melvatricin 10/2024
2599200896449 0335063191

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA

Bialerge 10/2024
2599200379170 0283112191

LABORATÓRIO GLOBO LTDA

Dermonase 10/2024
25351471439200928 0142454198
Novoprazol 09/2024
25351225576201388 0065682198

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A

meloxicam 10/2024
25351410365200855 0023346193
Nimesulix 10/2024
250000098189912 0023351190

LABORATÓRIOS BALDACCI LTDA

Capilarema 10/2024
2599200521074 0385236199

LABORATÓRIOS OSÓRIO DE MORAES LTDA

Auris-Sedina 10/2024
2599200179923 0375250190
Pílulas De Lussen 10/2024
2599200371250 0375284194
Lomicina 10/2024
2599200250579 0375268192

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

bromidrato de citalopram 10/2024
25351661747201078 0259359199
Dermobene 10/2024
25351653105201006 0236726192
Ruvascor 08/2024
25351346413201287 0115957197

MABRA FARMACÊUTICA LTDA.

Pregnolan 10/2024
25351494120201006 0290153196

MEDQUÍMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.

ibuprofeno 10/2024
25351767596200824 0370266199
Nifedipress 11/2023
25000056959591 0423642184

MERCK S/A

cloridrato de metformina 08/2024
25351766880201045 1126621180

MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA

Meticorten 10/2024
25351302319201401 0134619199

MULTILAB INDUSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

colchicina 10/2024
25351335636201424 0221401196

MYLAN LABORATORIOS LTDA

Syntocinon 10/2024
25351077574201854 0295649197

NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A

ácido fusídico + valerato de betametasona 10/2024
25351133148200983 0260288191

NOVAFARMA INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Koplan 10/2024
25351212207200831 0315138197

NOVARTIS BIOCIEÊNCIAS S.A

Ritalina 10/2024
2599200126855 0194184194

PHARMASCIENCE INDUSTRIA FARMACÊUTICA EIRELI

norfloxacino 10/2024
25351470005200811 0338127197

PRATI DONADUZZI & CIA LTDA

glibenclamida 10/2024
25351152830200747 0269479194
nitro de oxiconazol 10/2024
25351001244200492 0295197195
propionato de clobetasol 10/2024
25351043456200447 0349497197

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

desonida 10/2024
25351683294201474 1190635189
finasterida 10/2024
25351660978201427 0071182199
tadalafila 10/2024
25351693314201424 0050864191
carvedilol 10/2024
25351693624201470 0071065192
tadalafila 10/2024
25351696654201427 0050827196
Gardenal 10/2024
25351190335201970 0031849193
Frisium 10/2024
25351190337201969 0071171193
Fluocor 10/2024
25351697616201411 0032059195

SCHERING-PLOUGH INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Bridlon 10/2024
25351058731200851 0165852192

TAKEDA PHARMA LTDA.

Mepact 10/2024
25351322481201272 0188828195

THEODORO F SOBRAL & CIA LTDA

Acetilidor 11/2023
250000152658920 0731808171

TORRENT DO BRASIL LTDA

lamotrigina 10/2024
25351703245200807 0263920193

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Dexaneurin 10/2024
25000004753197481 0345586196

WYETH INDUSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Miotrin 10/2024
25351097616201709 0263501191
Feldene 10/2024
25351099825201710 0292033196
Zoltec 10/2024
25351097591201709 0331123196

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A

Tecnomet 10/2024
2599202079773 0129106198
Prebictal 10/2024
25351207579201380 0218607191
Miltrul 10/2024
25351294896201388 0303779197

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA

cloridrato de ciprofloxacino 10/2024
25351037813200438 0271011191

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33247743000110



RESOLUÇÃO RE Nº 4.696, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 254, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Insumos Farmacêuticos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) empresa(s) constante(s) no anexo, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

Art. 2º A presente Certificação tem validade de 02 (dois) anos a partir da sua publicação.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

Fabricante: Changzhou Qianhong Bio-Pharma Co., Ltd.
Endereço: 192, Huanghe West Road, Xinbei District - Changzhou, Jiangsu
País: República Popular da China Código Único: A.000151
Solicitante: Mylan Laboratórios Ltda. CNPJ: 11.643.096/0001-22
Expediente: 2258342/21-0

Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos:
Insumos Farmacêuticos Ativos Biológicos: heparina sódica (purificação)

RESOLUÇÃO RE Nº 4.697, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, considerando o cumprimento dos requisitos dispostos no art. 39, da Resolução RDC nº 497, de 20 de maio de 2021, resolve:

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

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

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG.
ENDEREÇO: MOOSWIESEN 2, 88214, RAVENSBURG - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.000624
EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00
AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 1988803/21-0
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: ACS DOBFAR S.P.A.
ENDEREÇO: V.L.E. ADDETTA 2A/12-3/5 - 20067 TRIBIANO (MI) - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.000012
EMPRESA SOLICITANTE: WYETH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 61.072.393/0001-33
AUTORIZ/MS: 1021101 - EXPEDIENTE(S): 2209795/21-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Cefalosporínicos) (Granel): Pós com Preparação Asséptica
Produtos estéreis (Carbapenêmicos) (Granel): Pós com Preparação Asséptica

RESOLUÇÃO RE Nº 4.698, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) Empresa(s) constante(s) no ANEXO, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 - AUTORIZ/MS: 1083267
ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413
MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1250252/21-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Colutórios; Elixíres; Emulsões; Soluções; Suspensões; Xampus; Xaropes

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 - AUTORIZ/MS: 1083267
ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413
MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1250436/21-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Semissólidos não estéreis: Cremes; Geis; Pomadas

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 - AUTORIZ/MS: 1083267
ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413
MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1296287/21-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)
Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 - AUTORIZ/MS: 1083267
ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413
MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1250244/21-8
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária): Cápsulas Moles
Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Eferescentes; Comprimidos Revestidos; Granulados

EMPRESA FABRICANTE: INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A.
ENDEREÇO: GENERAL MARTIN RODRIGUEZ 4085/93, ESQUINA ACONQUUA, ITUZAINGÓ, PROVÍNCIA DE BUENOS AIRES - PAÍS: ARGENTINA - CÓDIGO ÚNICO: A.000782

EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS LIBRA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 94.869.054/0001-31
AUTORIZ/MS: 1020691 - EXPEDIENTE(S): 4272210/20-3
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel): Pós Liofilizados

EMPRESA FABRICANTE: LABORATORIOS LEÓN FARMA S.A.
ENDEREÇO: POLÍGONO INDUSTRIAL NAVATEJERA, C/ LA VALLINA S/N, VILLAQUILAMBRE - LEÓN - PAÍS: ESPANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.000370

EMPRESA SOLICITANTE: EXELTIS LABORATORIO FARMACEUTICO LTDA - CNPJ: 19.136.432/0001-52
AUTORIZ/MS: 1135644 - EXPEDIENTE(S): 1198798/21-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Anéis; Cápsulas Moles; Comprimidos Revestidos

EMPRESA: WHITE MARTINS GASES INDUSTRIAIS LTDA - CNPJ: 35.820.448/0103-60 - AUTORIZ/MS: 2200001
ENDEREÇO: rodovia dom gabriel paulino bueno couto, 500
MUNICÍPIO: JUNDIAÍ - UF: SP - EXPEDIENTE: 0562475/17-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos Criogênicos Medicinais: Líquidos Criogênicos Medicinais

EMPRESA FABRICANTE: ANDERSONBRECON INC.
ENDEREÇO: 4545 ASSEMBLY DRIVE - ROCKFORD, ILLINOIS (IL) 61109 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.000033
EMPRESA SOLICITANTE: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - CNPJ: 33.009.945/0001-23
AUTORIZ/MS: 1001004 - EXPEDIENTE(S): 2653171/21-0
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Cápsulas

EMPRESA FABRICANTE: CATALENT CTS, LLC
ENDEREÇO: 10245 HICKMAN MILLS DR, KANSAS CITY, MISSOURI (MO) 64137 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.001009
EMPRESA SOLICITANTE: TAKEDA PHARMA LTDA - CNPJ: 60.397.775/0001-74
AUTORIZ/MS: 1006398 - EXPEDIENTE(S): 3910641/21-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

RESOLUÇÃO RE Nº 4.738, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o descumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Cancelar a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da empresa constante no anexo, publicada pela Resolução RE nº 1.938, de 10 de junho de 2020, no Diário Oficial da União nº 112, de 15 de junho de 2020, Seção 1, pág. 158.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA: LABORATORIO FARMACEUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO GOVERNADOR MIGUEL ARRAS S/A - LAFEPE - CNPJ: 10.877.926/0001-13 - AUTORIZ/MS: 1001831
ENDEREÇO: LARGO DE DOIS IRMÃOS, Nº 1117
MUNICÍPIO: RECIFE - UF: PE - EXPEDIENTE: 7270132/21-3
ASSUNTO: 70210 - MEDICAMENTO E INSUMOS FARMACÊUTICOS - Cancelamento de CBPF/CBPOA de INDÚSTRIA/DISTRIBUIDORA - PROCESSO ADMINISTRATIVO - uso exclusivo ANVISA
LINHA(S) DE CERTIFICAÇÃO CANCELADA(S): Sólidos não estéreis: Comprimidos; Comprimidos Revestidos;
MOTIVO DE CANCELAMENTO: Em atendimento ao Art. 10 da RDC nº 497/2021 e em desacordo com a RDC nº 301/2019.

RESOLUÇÃO RE Nº 4.739, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o descumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, ou o descumprimento dos procedimentos de petições submetidas à análise, preconizados em legislação vigente, resolve:

Art. 1º Indeferir o(s) Pedido(s) de Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da(s) empresa(s) constante(s) no ANEXO.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA: LABORATORIO FARMACEUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO GOVERNADOR MIGUEL ARRAS S/A - LAFEPE - CNPJ: 10.877.926/0001-13 - AUTORIZ/MS: 1001831
ENDEREÇO: LARGO DE DOIS IRMÃOS, Nº 1117
MUNICÍPIO: RECIFE - UF: PE - EXPEDIENTE: 4871211/21-5
ASSUNTO: 70505 - MEDICAMENTOS - RENOVAÇÃO (Certificação de BPF) de INDÚSTRIA NACIONAL DE SÓLIDOS NÃO ESTÉREIS
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: Em atendimento ao art. 4º, § 1º, inciso I da RDC nº 497/2021 e em desacordo com a RDC nº 301/2019; não cumpre as Boas Práticas de Medicamentos em relação ao artigo 4º da RDC 301/2019.

RESOLUÇÃO RE Nº 4.740, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, 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 Revogar a Medida Preventiva nº 1 do Anexo da Resolução RE nº 2.366, de 15 de junho de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 111, de 16 de junho de 2021, Seção 1, pág. 246, referente à empresa constante no Anexo da presente Resolução.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

1. Empresa: Desconhecida - CNPJ: Desconhecido
Produto - Apresentação (Lote): MODERAÇÃO (TODOS);
Tipo de Produto: Medicamento
Expediente nº: 6968861/21-3
Assunto: 70358 - Revogação de Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária



GARDENAL[®]

(fenobarbital)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido

50mg e 100mg

002495



GARDENAL®
fenobarbital

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 50 mg: embalagem com 20.
Comprimidos 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL **USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

GARDENAL 50 mg:

Cada comprimido contém 50 mg de fenobarbital.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, povidona K30 e estearato de magnésio.

GARDENAL 100 mg:

Cada comprimido contém 100 mg de fenobarbital.

Excipientes: amido de milho, carbonato de cálcio, estearato de magnésio e dextrina.

1. INDICAÇÕES

O fenobarbital, princípio ativo do GARDENAL, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.

Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de fenobarbital no controle da epilepsia foi confirmada no estudo de Ismael S. envolvendo 117 pacientes com história de epilepsia que foram tratados com fenobarbital como a droga de primeira escolha. Esses pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses até 10 anos. A conclusão foi de que o fenobarbital é um fármaco bom para ser usado como primeira linha no tratamento da epilepsia, especialmente em países em desenvolvimento.

K. Nimaga publicou também um estudo com baixas doses de fenobarbital para comprovar sua eficácia no tratamento da epilepsia. O tempo de observação variou de 5 a 13 meses, com média de idade entre homens e mulheres, de 27 a 28 anos. O resultado apresentado se resume em baixas doses de fenobarbital para crianças e adultos como sendo eficazes na prevenção da epilepsia.

Wang W. Z. et al. publicaram estudo comprovando a eficácia de fenobarbital envolvendo 2455 pacientes com epilepsia prévia diagnosticados. Os pacientes, 68%, começaram a receber fenobarbital como monoterapia por 12 meses. A medicação foi bem tolerada com baixos efeitos colaterais, onde somente 1% dos pacientes descontinuou a medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Ismael S., Paediatrica Indonesiana 30: 97- 110. 1990

2-K. Nimaga et al. Bulletin of the World Health Organization 2002, 80 (7)

3-Wang W. Z. et al. Neurology. The lancet Vol 5 January 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo do GARDENAL é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características Farmacocinéticas

Absorção

Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição

Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo

É metabolizado no fígado a um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado.

Eliminação

É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).

Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial

Idosos

A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Deficiência hepática

A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal

A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de GARDENAL:

- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- *insuficiência hepática e renal graves;*
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir: vide “Interações Medicamentosas”;

Contraindicações relativas de GARDENAL:

- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide “Interações Medicamentosas”;
- uso durante a lactação: vide “Gravidez e lactação”.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

- GARDENAL não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epilético, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepiléticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: foram reportadas reações cutâneas severas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) em associação ao tratamento com GARDENAL. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Precauções

- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática.
- Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.
- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool. Os pacientes devem consultar o médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

Gravidez e lactação

As gestantes epiléticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões:

A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

Em animais: os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).

Malformações congênitas:

Em humanos: dados disponíveis sugerem que a monoterapia e politerapia com fenobarbital estão associadas a um aumento da incidência de malformações congênitas, principalmente lábio leporino e fenda palatina e anomalias cardiovasculares. Também foram relatados casos de hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) mostraram uma incidência de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez em 4,91% [95% IC 3,22; 6,59]. Este é um risco maior de malformações maiores do que para o geral da população, para a qual o risco é de cerca de 2-3%. Os dados disponíveis indicam dose-dependência deste efeito.

Distúrbios do desenvolvimento

Estudos relacionados a distúrbios do desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao fenobarbital no útero são contraditórios e não são suficientes para estabelecer uma relação causal entre o uso de fenobarbital em gestantes e distúrbios do desenvolvimento neurológico.

Ambas, monoterapia e politerapia com fenobarbital, estão associadas a efeitos incomuns na gravidez. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética, incluindo valproato, está associada com um maior risco de efeitos incomuns na gravidez do que a monoterapia com fenobarbital.

Considerando os dados acima:

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método de contracepção eficaz e ininterrupto durante todo o

tratamento com GADERNAL e durante dois meses após o término do tratamento com GARDENAL (vide “Interações Medicamentosas”).

Se uma mulher planeja uma gravidez, deve-se levar em consideração mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção. Se uma mulher engravidar, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com GARDENAL para a mulher e para o feto, e se o tratamento com GARDENAL pode ser continuado ou precisa ser trocado para um tratamento alternativo apropriado. Se o tratamento com GARDENAL deve ser continuado, usar GARDENAL na menor dose eficaz.

Como fenobarbital diminui os níveis de folato (vide “Interações Medicamentosas”), a suplementação de folato é recomendada antes e durante a gravidez.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital.

A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K₁ na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K₁ por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.

- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação

A lactação não é aconselhável, uma vez que a sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um fraco ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

Atenção diabéticos: GARDENAL 100 mg contém açúcar (6,7 mg de dextrina).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:

- álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.

- antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.
- metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.
- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodíama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
- metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da di-hidrofolato redutase.
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Efeito do GARDENAL com outros medicamentos

O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim a exposição sistêmica, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide “Contraindicações”):

- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Associações que requerem precauções, acompanhamento clínico e/ou ajuste do fármaco durante e após a descontinuação do fenobarbital:

- ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.
- anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.
- inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.
- ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução da eficácia durante o tratamento. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas. - corticosteróides (glicocorticóides e mineralocorticóides sistêmicos): redução da eficácia. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteroide durante o tratamento com o fenobarbital e após sua interrupção do tratamento.
- digitoxina: redução da eficácia da digitoxina. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.
- diidropiridina
- disopiramida: devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- doxiciclina
- hormônios tireoidianos (por extrapolação de indutores bem caracterizados): risco de hipotireoidismo clínico em pacientes com hipotireoidismo devido ao aumento do catabolismo do T3 e do T4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser

monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoídiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- hidroquinidina, quinidina redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.

- montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste

- teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina

- zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina

- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos

Outras associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado. Deve-se considerar métodos contraceptivos alternativos (vide "Gravidez e lactação").

- ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.

- medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.

- anti-epilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.

- alprenolol, metoprolol e propranolol (beta-bloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes beta-bloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes beta-bloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.

- carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

- procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.

- amitriptilina/amitriptilinoxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinoxido.

- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre GARDENAL:

- folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.

Outras interações com GARDENAL:- ácido valproico: aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes

anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.

- felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.

- progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.

- fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).

Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:

- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.

- em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GARDENAL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimido 100mg: comprimido redondo, biconvexo, monossectado, de coloração branca.

Comprimido 50mg: comprimido redondo, biconvexo, liso de coloração 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

Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada;

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 $\mu\text{mol/L}$ em adultos).

Não há estudos dos efeitos de GARDENAL 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

A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL em idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças Congênitas, Familiares e Genéticas (vide “Gravidez e lactação”).

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

- Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios Psiquiátricos

- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso

- Comum: sonolência no início do dia (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbios cognitivos, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
- Rara: distúrbio de atenção.
- Desconhecida: amnésia, discinesia.

Distúrbios Gastrointestinais

- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares

- Comum: aumento da gama-glutamyltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue.
Desconhecida: hepatite

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo

- Comum: dermatite alérgica (particularmente rash máculo-papulares escarlatiniiformes ou morbiliformes);
- Desconhecida: erupção fixa possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda
Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Músculoesquelético e Conjuntivo

- Comum: contratura de Dupuytren
- Incomum: artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital).
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com GARDENAL.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com GARDENAL deve ser interrompido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Náusea, vômito, fadiga, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer até uma hora após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

002503



- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, com reposição de potássio, caso necessário;
- Indução de diurese. Se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

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

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.8326.0323

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP nº 28.847

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB030619A

 **Atendimento ao consumidor**
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bala foi aprovada pela Anvisa em 10/10/2019.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2013	0877224/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	0877224/13-0	inclusão inicial de texto de bula – rdc 60/12	17/10/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	Composição Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
30/01/2015	0087563/15-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015	0087563/15-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS / E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

002504

002505

							MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS		
03/07/2015	0590532/15-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2015	0590532/15-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
07/08/2017	1650885/17-8	10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/08/2017	1650885/17-8	10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/08/2017	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

							<p>MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>10. SUPERDOSE</p>		
29/01/2018	0071051/18-2	10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/01/2018	0071051/18-2	10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/01/2018	<p>VP</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	<p>50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p> <p>100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p>
19/08/2019	2009656/19-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	19/08/2019	2009656/19-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	19/08/2019	<p>VP</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE</p>	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

002596

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		USAR ESTE MEDICAMENTO?		100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
							VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
20/09/2019	2218682/19-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291720/19-3	1440 – MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de transferência de titularidade de registro (incorporação de empresa)	03/06/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
					11005 - RDC 73/2016 - NOVO -				100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
			09/09/2019	2132882/19-0	Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	09/09/2019			

10/10/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>VP</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	<p>50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p> <p>100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p>
------------	-------------------------------------	--	----	----	----	----	--	--------	--

002509

SANOFI 

GARDENAL[®]

(fenobarbital)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução oral

40mg/mL

GARDENAL[®] pediátrico
fenobarbital

APRESENTAÇÃO

Solução oral (gotas) 40 mg/mL: frasco com 20 mL.

USO ORAL.

USO PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 40 mg de fenobarbital.

Excipientes: glicerol, álcool etílico 96°GL, corante nova coccina, sacarina sódica di-hidratada, hidróxido de sódio, propilenoglicol, essência de framboesa e água purificada.

Cada 1 mL de GARDENAL pediátrico equivale a 40 gotas e 1 gota equivale a 1 mg.

1. INDICAÇÕES

O fenobarbital, princípio ativo do GARDENAL pediátrico, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.

Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de GARDENAL pediátrico pode ser comprovada no estudo de Cavallazzi realizado com 78 pacientes epiléticos, com faixa etária de 02 a 82 anos. Foram separados 49 pacientes que usaram somente fenobarbital e foram acompanhados por 3 anos, apenas sendo realizados ajustes de doses. O autor concluiu que as epilepsias do tipo parcial, hipólicas, generalizadas primárias ou secundárias deveriam sempre ser iniciadas com o fenobarbital, devido a sua boa eficácia terapêutica, seu baixo custo, facilidade posológica e pouca flutuação dos níveis sanguíneos aliado aos pouquíssimos efeitos colaterais.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Cavallazzi L.O. Arq. Cat. Med. : Vol. 14 N° 4 - Dezembro 1985

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo do GARDENAL pediátrico é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características Farmacocinéticas

Absorção

Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição

Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo

É metabolizado no fígado (a um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado).

Eliminação

É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).

Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial

Idosos

A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Pacientes pediátricos

A meia-vida plasmática em crianças é de 40 a 70 horas.

Deficiência hepática

A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal

A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de GARDENAL pediátrico:

- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir : vide “Interações Medicamentosas”.

Contraindicações relativas de GARDENAL pediátrico:

- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide “Interações Medicamentosas”;
- uso durante a lactação: vide “Gravidez e Lactação”.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Advertências**

- GARDENAL pediátrico não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou a interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epilético, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepiléticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) em associação ao tratamento com GARDENAL pediátrico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Precauções

O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática.

Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.

O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC).

Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital a longo prazo, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo: vitamina D2 (1.200 a 2.000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D3.

Gravidez e lactação

As gestantes epiléticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento

Risco associado com convulsões

A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:

O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

Em animais: -os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).

Malformações congênitas

Em humanos: -dados disponíveis sugerem que a monoterapia e politerapia com fenobarbital estão associadas a um aumento da incidência de malformações congênitas, principalmente lábio leporino e fenda palatina e anomalias cardiovasculares. Também foram relatados casos de hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) mostraram uma incidência de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez em 4,91% [95% IC 3,22; 6,59]. Este é um risco maior de malformações maiores do que para o geral da população, para a qual o risco é de cerca de 2-3%. Os dados disponíveis indicam dose-dependência deste efeito.

Distúrbios do desenvolvimento

Estudos relacionados a distúrbios do desenvolvimento neurológico em crianças expostas ao fenobarbital no útero são contraditórios e não são suficientes para estabelecer uma relação causal entre o uso de fenobarbital em gestantes e distúrbios do desenvolvimento neurológico.

Ambas, monoterapia e politerapia com fenobarbital, estão associadas a efeitos incomuns na gravidez. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética, incluindo valproato, está associada com um maior risco de efeitos incomuns na gravidez do que a monoterapia com fenobarbital.

Considerando os dados acima:

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz e ininterrupto durante todo o tratamento com GADERNAL e durante dois meses após o término do tratamento com GADERNAL (vide "Interações Medicamentosas").

Se uma mulher planeja uma gravidez deve-se levar em consideração mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção. Se uma mulher engravidar, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com GADERNAL para a mulher e para o feto e se o tratamento com GADERNAL pode ser continuado ou precisa ser trocado para um tratamento alternativo apropriado. Se o tratamento com GADERNAL deve ser continuado, usar GADERNAL na menor dose eficaz.

Como fenobarbital diminui os níveis de folato (vide "Interações Medicamentosas"), a suplementação de folato é recomendada antes e durante a gravidez.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepiléticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital.

A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K1 por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.

- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação

A lactação não é aconselhável, uma vez que a sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um fraco ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL pediátrico em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:

- álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.

- antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.

- metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiamina, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H₁ sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da di-hidrofolato redutase.
- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Efeito de GARDENAL sobre outros medicamentos:

O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim suas exposições sistêmicas, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide Contraindicações):

- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Associações que necessitam de precauções, monitoramento clínico e/ou ajuste do medicamento durante e após a descontinuação com fenobarbital:

- ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.
- anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.
- inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.
- ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução da eficácia durante o tratamento. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas.
- corticosteroides (glicocorticóides e mineralocorticóides sistêmicos): redução da eficácia. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteroide durante o tratamento com fenobarbital e após sua interrupção do tratamento.
- digitoxina: redução da eficácia da digitoxina. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.
- diidropiridina
- disopiramida: devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- doxiciclina
- hormônios tireoidianos (por extrapolação de indutores bem caracterizados): risco de hipotireoidismo clínico em pacientes com hipotireoidismo devido ao aumento do catabolismo do T3 e do T4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- hidroquinidina, quinidina: redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.
- montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste.

- teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina.
- zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina.
- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos.

Outras associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado. Deve-se considerar métodos contraceptivos alternativos (vide "Gravidez e lactação").
- ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.
- medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.
- anti-epilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.
- alprenolol, metoprolol e propranolol (beta-bloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes beta-bloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes beta-bloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.
- carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.
- procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.
- amitriptilina/amitriptilinoxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinoxido.
- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre GARDENAL:

- folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.

Outras interações com GARDENAL:

- ácido valproico: aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de hiperamonemia.
- felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.
- progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.

- fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).

Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:

- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
- em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GARDENAL pediátrico deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: líquido límpido, de coloração rósea e odor de framboesa.

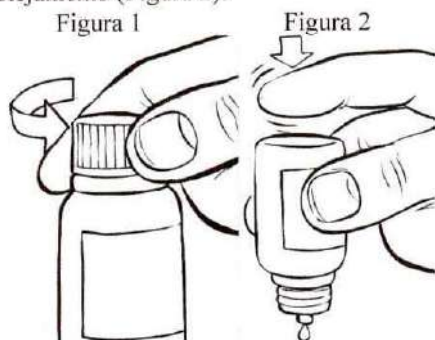
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1- Coloque o produto na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre (Figura 1);

2 - Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco, para iniciar o gotejamento (Figura 2).



As gotas devem ser diluídas em água.

Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada;

Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 $\mu\text{mol/L}$ em adultos e 85 $\mu\text{mol/L}$ em crianças, ou seja, 15 a 30 mg/L em adultos e 20 mg/L em crianças).

Não há estudos dos efeitos de GARDENAL pediátrico 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

A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL pediátrico em idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças Congênitas, Familiares e Genéticas (vide “Gravidez e lactação”).**Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático**

- Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios Psiquiátricos

- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;

- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;

- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso

- Comum: sonolência (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbio cognitivo, comprometimento da memória;

- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;

- Rara: distúrbio da atenção;

- Desconhecida: amnésia, discinesia.

Distúrbios Gastrointestinais

- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares

- Comum: aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;

- Desconhecida: hepatite.

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo

- Comum: dermatite alérgica (particularmente rash máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes);

- Desconhecida: erupção fixa. Possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.

Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Músculoesquelético e Conjuntivo

- Comum: contratura de Dupuytren;

- Incomum: artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);

- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com GARDENAL pediátrico.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com GARDENAL pediátrico deve ser interrompido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer após a administração de doses elevadas.

Manutenção

Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, com suplementação de potássio, se necessária;
- Indução da diurese. Se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

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

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.8326.0323

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP nº 28.847

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB030619A

 **Atendimento ao consumidor**
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/10/2019.

002519

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2013	0877224/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	0877224/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML
17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML
30/01/2015	0087563/15-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015	0087563/15-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML

							MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS		
03/07/2015	0590532/15-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2015	0590532/15-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML
07/08/2017	1650885/17-8	10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/08/2017	1650885/17-8	10451 - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/08/2017	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? 8. QUAIS OS	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML

							MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
							9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO ?		
							VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS		
							4. CONTRAINDICAÇÕES		
							6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
							10. SUPERDOSE		
29/01/2018	0071051/18-2	10451 - Notificação de alteração de texto de bula	29/01/2018	0071051/18-2	10451 - Notificação de alteração de texto de bula -	29/01/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML

		- RDC 60/12			RDC 60/12		<p>MEDICAMENTO ?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>		
19/08/2019	2009656/19-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/08/2019	2009656/19-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/08/2019	<p>VP</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES</p>	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML

1002522

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
							DIZERES LEGAIS		

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

[Consultas](#) | [Medicamentos](#) | [Medicamentos](#)

Detalhe do Produto: LANTUS

Nome da Empresa Detentora do Registro	SANOPI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	10.588.595/0010-92	Autorização	1.08.326-7
Processo	25351.190462/2019-79	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	10/06/2019
Nome Comercial	LANTUS	Registro	183260348	Vencimento do Registro	11/2025
Princípio Ativo	INSULINA GLARGINA	Medicamento de referência			
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS	ATC		ATC	ANTIDIABETICOS
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1832603480017	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
2	100 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1832603480025	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
3	100 U/ML SOL INJ CT 5 FA VD TRANS X 10 ML ATIVA	1832603480033	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
4	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1832603480041	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
5	100 U/ML SOL INJ CT 10 CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1832603480051	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
6	100 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1832603480068	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
7	100 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1832603480076	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
8	100 U/ML SOL INJ CT 4 CAR VD TRANS X 3 ML ATIVA	1832603480084	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
9	100 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 CAN APLIC ATIVA	1832603480092	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
10	100 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML + 5 CAN APLIC ATIVA	1832603480106	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
11	100 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 3ML + 3 CAN APLIC ATIVA	1832603480114	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
12	300 U/ML SOL INJ CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 CAN APLIC ATIVA	1832603480122	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
13	300 U/ML SOL INJ CT 2 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 2 CAN APLIC ATIVA	1832603480130	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
14	300 U/ML SOL INJ CT 3 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 3 CAN APLIC ATIVA	1832603480149	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
15	300 U/ML SOL INJ CT 4 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 4 CAN APLIC ATIVA	1832603480157	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses
16	300 U/ML SOL INJ CT 5 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 5 CAN APLIC ATIVA	1832603480165	SOLUÇÃO INJETAVEL	10/06/2019	36 meses

[Voltar](#)



GENOTROPIN CANETA PREENCHIDA
10386 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
10387 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA
1924 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO,
COMERCIAL 1.0216.0201.029-0 36 Meses
36 UI PO LIOF INJ CT X 5 CANETAS PREENCHIDAS X 1 FA VD INC DUPL COMP + SOL. DIL. X 1 ML
GENOTROPIN CANETA PREENCHIDA
10386 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
10387 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA

1924 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO.
SANOFI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA 1.01300-3
Toxóide pertussis + Hemaglutinina Filamentosa + AGLUTINÓGENOS FIMBRIAIS DE BORDETELLA PERTUSSIS DOS SOROTIPOS 2 E 3 + Pertactina + Toxóide diftérico + Toxóide Tetânico + Poliovírus inativados tipo 1 + Poliovírus inativados tipo 2 + Poliovírus inativados tipo 3 + Polissacarídeo de Haemophilus influenzae tipo b
VACINAS
PEDIACEL 25351.295398/2008-69 04/2018
COMERCIAL 1.1300.1059.001-7 36 Meses
SUS INJ CT FA VD TRANS X 0,5 ML
PEDIACEL
10403 PRODUTO BIOLÓGICO - ESTABELECIMENTO DE UM NOVO BANCO DE CÉLULAS-MESTRE DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS E VACINAS

COMERCIAL 1.1300.1059.002-5 36 Meses
SUS INJ CT SER PRELNC VD TRANS X 0,5 ML
PEDIACEL
10403 PRODUTO BIOLÓGICO - ESTABELECIMENTO DE UM NOVO BANCO DE CÉLULAS-MESTRE DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS E VACINAS
Polissacarídeo de Haemophilus influenzae tipo b conjugado com proteína tetânica
VACINAS
VACINA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA) 25351.296174/2008-74 09/2017
COMERCIAL 1.1300.1057.001-6 36 Meses
PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER DIL C/ AGU ACOPLADA X 0,5 ML
VACINA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)
10403 PRODUTO BIOLÓGICO - ESTABELECIMENTO DE UM NOVO BANCO DE CÉLULAS-MESTRE DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS E VACINAS

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.204, DE 20 DE NOVEMBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidenta da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a RDC nº 46 de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido dos expedientes de medicamentos biológicos sob o nº, de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do Art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

RENATO ALENCAR PORTO

ANEXO

RAZÃO SOCIAL CNPJ	Nº PROCESSO	EXPEDIENTE DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA	EXPEDIENTE DA PETIÇÃO	ASSUNTO
MERCK SHARP E DOHME FARMACÉUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	25000.025883/96-34	0914554/15-1	617360/10-8	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009
MERCK SHARP E DOHME FARMACÉUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	25351.005555/2006-92	0914556/15-7	562734/10-6	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009
MERCK SHARP E DOHME FARMACÉUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	25351.479826/2006-42	0933952/15-3	1001987/12-1	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009
UCB BIOPHARMA S.A. - 64.711.720/0001-14	25351.330317/2014-87	0934047/15-5	0738996/14-5	10370 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual
MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA - 10.588.595/0007-97	25351.649636/2014-93	0946909/15-5	0706560/14-4	10432 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudança do Produto com inclusão de modificação exclusiva do HMP
MERCK SHARP E DOHME FARMACÉUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	25351.328282/2005-71	0961623/15-3	0795295/12-3	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009
MERCK SHARP E DOHME FARMACÉUTICA LTDA - 45.987.013/0001-34	25351.328282/2005-71	0961776/15-1	617407/10-8	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula - Adequação à RDC 47/2009

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.205, DE 20 DE NOVEMBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidenta da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a RDC nº 46 de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos biológicos sob o nº, de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 2º A revalidação abrange os pedidos que ainda não foram objetos de qualquer manifestação por parte da Anvisa.

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6.360, de 1976.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a 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 confirmá-lo deferindo o pedido de renovação.

Art. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações válidas no link: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp

Art. 5º Será considerada a data de revalidação do registro contada a partir do final da vigência do período de validade anterior, de modo que não há interrupção na regularidade do registro.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RENATO ALENCAR PORTO

ANEXO

Empresa	Processo	Marca	Expediente	Venc. Registro
OCTAPHARMA BRASIL LTDA - 02.552.927/0001-60	25000.016932/95-76	OCTAVI SDOPTIMUM	0202868/15-9	11/2020
OCTAPHARMA BRASIL LTDA - 02.552.927/0001-60	25351.229036/2004-56	RHESONATIV	0202875/15-1	11/2020
SANOFI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	25351.004633/00-11	LANTUS	0210556/15-0	11/2020
SHIRE FARMACÉUTICA BRASIL LTDA - 07.898.671/0001-60	25351.196161/2010-52	VPRIV	0252373/15-6	11/2020
SANOFI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	25351.296029/2008-93	VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TETANO, PERTUSSIS ACELULAR E POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (INATIVADA)	0419075/15-1	11/2020
INSTITUTO BUTANTAN - 61.821.344/0001-56	25351.223651/2005-30	SORO ANTIBOTULÍNICO E	0450467/15-4	11/2020

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.206, DE 20 DE NOVEMBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de nomeação de 26 de julho de 2013, da Presidenta da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a RDC nº 46 de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos biológicos sob os números 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 de renovação de registro que já tiveram manifestação por parte da Anvisa para o quinquênio anterior com decisão de indeferimento e que se encontram com recurso administrativo que aguarda decisão da Anvisa.

Art. 3º A revalidação automática não impedirá a análise do recurso administrativo protocolado contra decisão de indeferimento da renovação anterior, nem a continuidade da análise da petição de renovação de registro requerida.

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. 4º Os medicamentos revalidados podem ser consultados, assim como suas apresentações válidas no link: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp

Art. 5º Será considerada a data de revalidação do registro contada a partir do final da vigência do período de validade anterior, de modo que não há interrupção na regularidade do registro.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RENATO ALENCAR PORTO

ANEXO

Empresa	Processo	Marca	Expediente	Venc. Registro
EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31	25351.161464/2005/55	SUPLASYN	0471077/15-1	11/2020

Ministério da Saúde

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO
E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA Nº 49, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e de não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.122427/2019-15, 0011766278.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta dos referidos medicamentos ao SUS.

Art. 2º Não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do SUS.

Parágrafo único. A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 317, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 15 de outubro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos.

CAPÍTULO I

DO PRAZO DE VALIDADE DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 2º Fica estabelecido o prazo de 10 (dez) anos para o registro de medicamentos.

Art. 3º Para os medicamentos que tenham o registro concedido mediante anuência de Termo de Compromisso, fica estabelecido o prazo de validade inicial do registro de 3 (três) anos.

Parágrafo único. Para os medicamentos citados no caput deste artigo, o registro passará a ter validade de 5 (cinco) anos após a primeira renovação e de 10 (dez) anos após a segunda renovação.

Art. 4º Os medicamentos sujeitos à notificação são isentos de registro e sua notificação está dispensada de renovação.

Art. 5º A manutenção da regularização dos medicamentos isentos de registro e sujeitos à notificação fica vinculada ao cumprimento dos requisitos técnicos desta Resolução, das normas específicas que estabelecem a notificação de medicamentos e da declaração de interesse na continuidade da comercialização dos medicamentos a cada 10 (dez) anos, contados a partir do dia de efetivação da notificação do medicamento junto à Anvisa.

§1º O interesse na continuidade da comercialização dos medicamentos notificados deverá ser declarado no sistema eletrônico da Anvisa, nos últimos 6 (seis) meses do decênio de regularização.

§2º A ausência da declaração de interesse na continuidade da comercialização resultará no cancelamento da regularização do produto.

§3º O responsável pela regularização de medicamentos notificados que pretender não mais comercializá-los deverá proceder com o cancelamento de suas regularizações junto ao sistema eletrônico da Anvisa.

CAPÍTULO II

DA DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA PARA A RENOVAÇÃO DA REGULARIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Art. 6º A petição de renovação de registro de medicamentos deve ser instruída com os seguintes documentos:

I - Formulários de petição, devidamente preenchidos e assinados;

II - Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TVFS e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso;

III - Comprovante de comercialização do medicamento, por forma farmacêutica e concentração, durante pelo menos os dois terços finais do período de validade do registro expirado;

IV - Para os medicamentos citados no parágrafo único do art. 3º, comprovante de protocolização do envio da documentação comprobatória do atendimento aos compromissos concluídos ou justificativa de sua ausência.

§1º No caso de laboratórios oficiais e empresas que comercializem o medicamento exclusivamente sob demanda pública, poderá ser apresentada justificativa de não comercialização no período.

§2º No caso de medicamentos que tiveram a sua fabricação descontinuada durante o período previsto no inciso III, devidamente notificada na Anvisa, a empresa deve apresentar documento com manifestação de interesse em manter o registro e justificativa técnica.

Art. 7º A Anvisa poderá, a seu critério, a qualquer momento do período de validade da regularização e mediante justificativa técnica, exigir provas adicionais e requerer novos estudos para comprovação de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 8º Os prazos e procedimentos para o petitionamento da renovação do registro de medicamentos estão estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 250, de 20 de outubro de 2004, e suas atualizações.

Art. 9º Os prazos de validade de registro concedidos anteriormente à vigência desta Resolução ficam automaticamente prorrogados para 10 (dez) anos, contados a partir da concessão do registro ou da última renovação.

Parágrafo único. Excluem-se do disposto no caput os medicamentos registrados mediante Termo de Compromisso, que seguirão os prazos previstos no art. 3º.

Art. 10. As petições de renovação de registro já protocoladas e pendentes de decisão da Anvisa serão avaliadas nos termos desta Resolução.

Art. 11. O item I do art. 12 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 68, de 28 de março de 2003, passa a vigorar com a seguinte alteração:

Art. 12.
I. nos momentos da solicitação de registro ou isenção de registro de produtos na ANVISA;

....." (NR)

Art. 12. Ficam revogados:

V - os itens 18, 19, 23 e 24.4 do capítulo II e o item 5 do capítulo III do Anexo da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003;

II - o § 4º do art. 7º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 199, de 26 de outubro de 2006, alterada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 107, de 5 de setembro de 2016;

III - o art. 37 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009;

IV - os arts. 48 e 49 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011;

V - os arts. 118 e 119 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011;

VI - o art. 36 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011;

VII - os arts. 35, 37 e 45 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014;

VIII - os incisos II e V e o parágrafo único do art. 18 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 29 de maio de 2014;

IX - o art. 47 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017;

X - os §§ 3º e 4º do art. 10 e o art. 36 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 238, de 25 de julho de 2018;

Art. 13. Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

CONSULTA PÚBLICA Nº 730, DE 14 DE OUTUBRO DE 2019

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 8 de outubro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de atualização da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que dispõe sobre a classificação de risco, o regime de registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: (http://formus.datas.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=50936)

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu "resultado", inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde - GGTPS, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais - AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.925149/2019-62

Assunto: Proposta de atualização da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que dispõe sobre a classificação de risco, o regime de registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos.

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema nº 8.1 - Registro, pós-registro, cadastro ou notificação de produtos para saúde

Área responsável: Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde - GGTPS

Diretor Relator: Antônio Barra Torres

CONSULTA PÚBLICA Nº 731, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 15 de outubro de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que inclui as culturas: abacaxi e caqui, com LMR e IS "Não determinado", na modalidade de emprego (aplicação) foliar, na monografia do ingrediente ativo A04 - ÁCIDO GIBERÉLICO, contido na Relação de Monografias dos Ingredientes Ativos de Agrotóxicos, Demissanitários e Preservantes de Madeira, publicada por meio da Resolução - RE nº 165, de 29 de agosto de 2003, no Diário Oficial da União de 2 de setembro de 2003.



RESOLUÇÃO RE Nº 4.696, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Insumos Farmacêuticos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) empresa(s) constante(s) no anexo, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

Art. 2º A presente Certificação tem validade de 02 (dois) anos a partir da sua publicação.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

Fabricante: Changzhou Qianhong Bio-Pharma Co., Ltd.

Endereço: 192, Huanghe West Road, Xinbei District - Changzhou, Jiangsu

País: República Popular da China Código Único: A.000151

Solicitante: Mylan Laboratórios Ltda. CNPJ: 11.643.096/0001-22

Expediente: 2258342/21-0

Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos:

Insumos Farmacêuticos Ativos Biológicos: heparina sódica (purificação)

RESOLUÇÃO RE Nº 4.697, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, considerando o cumprimento dos requisitos dispostos no art. 39, da Resolução RDC nº 497, de 20 de maio de 2021, resolve:

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

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

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG.

ENDEREÇO: MOOSWIESEN 2, 88214, RAVENSBURG - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.000624

EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00

AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 1988803/21-0

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel): Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: ACS DOBFAR S.P.A.

ENDEREÇO: V.L. ADDETTA 2A/12-3/5 - 20067 TRIBIANO (MI) - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.000012

EMPRESA SOLICITANTE: WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 61.072.393/0001-33

AUTORIZ/MS: 1021101 - EXPEDIENTE(S): 2209795/21-4

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Cefalosporínicos) (Granel): Pós com Preparação Asséptica

Produtos estéreis (Carbapenémicos) (Granel): Pós com Preparação Asséptica

RESOLUÇÃO RE Nº 4.698, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, considerando o cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) Empresa(s) constante(s) no ANEXO, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 -

AUTORIZ/MS: 1083267

ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413

MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1250252/21-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Colutorios; Elixires; Emulsões; Soluções; Suspensões; Xampus; Xaropes

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 -

AUTORIZ/MS: 1083267

ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413

MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1250436/21-4

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Semissólidos não estéreis: Cremes; Geis; Pomadas

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 -

AUTORIZ/MS: 1083267

ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413

MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1296287/21-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)

Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - CNPJ: 10.588.595/0010-92 -

AUTORIZ/MS: 1083267

ENDEREÇO: RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413

MUNICÍPIO: SUZANO - UF: SP - EXPEDIENTE: 1250244/21-8

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária): Cápsulas Moles

Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Efervescentes; Comprimidos Revestidos; Granulados

EMPRESA FABRICANTE: INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A.

ENDEREÇO: GENERAL MARTIN RODRIGUEZ 4085/93, ESQUINA ACONQUJA, ITUZAINGÓ,

PROVÍNCIA DE BUENOS AIRES - PAÍS: ARGENTINA - CÓDIGO ÚNICO: A.000782

EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS LIBRA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 94.869.054/0001-31

AUTORIZ/MS: 1020691 - EXPEDIENTE(S): 4272210/20-3

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel): Pós Liofilizados

EMPRESA FABRICANTE: LABORATORIOS LEÓN FARMA S.A.

ENDEREÇO: POLÍGONO INDUSTRIAL NAVATEJERA, C/ LA VALLINA 5/N, VILLAQUILAMBRE

-LEÓN - PAÍS: ESPANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.000370

EMPRESA SOLICITANTE: EXELTIS LABORATORIO FARMACEUTICO LTDA - CNPJ: 19.136.432/0001-52

AUTORIZ/MS: 1135644 - EXPEDIENTE(S): 1198798/21-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Anéis; Cápsulas Moles; Comprimidos Revestidos

EMPRESA: WHITE MARTINS GASES INDUSTRIAIS LTDA - CNPJ: 35.820.448/0103-60 -

AUTORIZ/MS: 2200001

ENDEREÇO: rodovia dom gabriel paulino bueno couto, 500

MUNICÍPIO: JUNDIAÍ - UF: SP - EXPEDIENTE: 0562475/17-4

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos Criogênicos Medicinais: Líquidos Criogênicos Medicinais

EMPRESA FABRICANTE: ANDERSONBRECON INC.

ENDEREÇO: 4545 ASSEMBLY DRIVE - ROCKFORD, ILLINOIS (IL) 61109 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.000033

EMPRESA SOLICITANTE: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. - CNPJ: 33.009.945/0001-23

AUTORIZ/MS: 1001004 - EXPEDIENTE(S): 2653171/21-0

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Cápsulas

EMPRESA FABRICANTE: CATALENT CTS, LLC

ENDEREÇO: 10245 HICKMAN MILLS DR, KANSAS CITY, MISSOURI (MO) 64137 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.001009

EMPRESA SOLICITANTE: TAKEDA PHARMA LTDA. - CNPJ: 60.397.775/0001-74

AUTORIZ/MS: 1006398 - EXPEDIENTE(S): 3910641/21-1

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Comprimidos Revestidos

RESOLUÇÃO RE Nº 4.738, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o descumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação preconizados em legislação vigente, para a área de Medicamentos, resolve:

Art. 1º Cancelar a Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da empresa constante no anexo, publicada pela Resolução RE nº 1.938, de 10 de junho de 2020, no Diário Oficial da União nº 112, de 15 de junho de 2020, Seção 1, pág. 158.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA: LABORATORIO FARMACEUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO GOVERNADOR MIGUEL ARRAS S/A - LAFEPE - CNPJ: 10.877.926/0001-13 -

AUTORIZ/MS: 1001831

ENDEREÇO: LARGO DE DOIS IRMÃOS, Nº 1117

MUNICÍPIO: RECIFE - UF: PE - EXPEDIENTE: 7270132/21-3

ASSUNTO: 70210 - MEDICAMENTO E INSUMOS FARMACÊUTICOS - Cancelamento de CBPF/CBPSA de INDÚSTRIA/DISTRIBUIDORA - PROCESSO ADMINISTRATIVO - uso exclusivo ANVISA

LINHA(S) DE CERTIFICAÇÃO CANCELADA(S): Sólidos não estéreis: Comprimidos; Comprimidos Revestidos;

MOTIVO DE CANCELAMENTO: Em atendimento ao Art. 10 da RDC nº 497/2021 e em desacordo com a RDC nº 301/2019.

RESOLUÇÃO RE Nº 4.739, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018,

Considerando o descumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, ou o descumprimento dos procedimentos de petições submetidas à análise, preconizados em legislação vigente, resolve:

Art. 1º Indeferir o(s) Pedido(s) de Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos da(s) empresa(s) constante(s) no ANEXO.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

EMPRESA: LABORATORIO FARMACEUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO GOVERNADOR MIGUEL ARRAS S/A - LAFEPE - CNPJ: 10.877.926/0001-13 -

AUTORIZ/MS: 1001831

ENDEREÇO: LARGO DE DOIS IRMÃOS, Nº 1117

MUNICÍPIO: RECIFE - UF: PE - EXPEDIENTE: 4871211/21-5

ASSUNTO: 70505 - MEDICAMENTOS - RENOVAÇÃO (Certificação de BPF) de INDÚSTRIA NACIONAL DE SÓLIDOS NÃO ESTÉREIS

MOTIVO DE INDEFERIMENTO: Em atendimento ao art. 4º, § 1º, inciso I da RDC nº 497/2021 e em desacordo com a RDC nº 301/2019: não cumpre as Boas Práticas de Medicamentos em relação ao artigo 4º da RDC 301/2019.

RESOLUÇÃO RE Nº 4.740, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2021

A Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 171, 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 Revogar a Medida Preventiva nº 1 do Anexo da Resolução-RE nº 2.366, de 15 de junho de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 111, de 16 de junho de 2021, Seção 1, pág. 246, referente à empresa constante no Anexo da presente Resolução.

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

ANA CAROLINA MOREIRA MARINO ARAUJO

ANEXO

1. Empresa: Desconhecida - CNPJ: Desconhecido

Produto - Apresentação (Lote): MODERAÇÃO (TODOS);

Tipo de Produto: Medicamento

Expediente nº: 6968861/21-3

Assunto: 70358 - Revogação de Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária



LANTUS[®] SOLOSTAR[®]

(insulina glargina)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

100 U/ml

LEIA SEMPRE A BULA. ELA TRAZ INFORMAÇÕES IMPORTANTES E ATUALIZADAS SOBRE O MEDICAMENTO.

LANTUS® SOLOSTAR®

insulina glargina

APRESENTAÇÃO

Solução Injetável 100 U/mL: embalagem com 1 caneta descartável preenchida (SOLOSTAR) contendo 3 mL de solução injetável.

USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

COMPOSIÇÃO

LANTUS SOLOSTAR 100 U/mL:

Cada mL contém 3,638 mg de insulina glargina equivalente a 100 UI de insulina humana.

Excipientes: metacresol, glicerol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de zinco e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

LANTUS é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e também é indicada 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 glico-hemoglobina 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 glico-hemoglobina 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 glico-hemoglobina. 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 glico-hemoglobina, 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 glico-hemoglobina 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 na redução da 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 glicose 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 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 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 ^c	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		
	Insulina lispro			Glimepirida		
Tratamento em combinação com:	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 $\leq 7,0\%$ (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 $\leq 7,0\%$ 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 (insulina glargina) na retinopatia diabética foram avaliados em um 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 (insulina glargina) à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.