

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	LANTUS (%)	NPH (%)	Diferença ^{a,b} (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	- 1,98% (2,57%)	- 7,02% a 3,06%
Intenção ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = LANTUS - NPH

b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento:

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH. (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes) (Witthaus E et al. 2001).

Estudo ORIGIN (Estudo 4032)

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention –Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo internacional multicêntrico, randomizado, com desenho fatorial 2x2 conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum alterada (GJA), com tolerância a glicose alterada (TGA) ou início de diabetes mellitus tipo 2 e evidência de doença cardiovascular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber LANTUS (n = 6264), com valor titulado de 95 mg/dl ou menos na glicemia de jejum, ou tratamento padrão (n = 6.273). Os pacientes tinham a idade média de 63,5 anos, com duração média do diabetes de 5,8 anos naqueles com diabetes pré-existente, e média de HbA1c de 6,4%. A duração média do acompanhamento durante o estudo foi de 6,2 anos.

Ao final do estudo 81% dos pacientes distribuídos para o grupo com LANTUS ainda continuavam com o tratamento.

Durante o tratamento a média de valores de HbA1c variou entre 5,9 e 6,4% no grupo LANTUS, e 6,2 e 6,6% no grupo de tratamento padrão durante o período de acompanhamento. A média de glicemia de jejum no grupo LANTUS esteve conforme o objetivo (< 95mg/dL) seguindo o valor titulado para o período do estudo.

As taxas de hipoglicemia severa (pacientes afetados por 100 pacientes/ano de exposição) foi de 1,05 para insulina glargina e de 0,30 para o grupo com tratamento padrão. Em geral, a hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% destes pacientes durante os 6 anos de estudo (aproximadamente 0,6% por ano/paciente).

A média de alteração de peso corpóreo desde o início até a última consulta do tratamento foi 2,2kg maior no grupo LANTUS do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do LANTUS em dois desfechos de eficácia co-primários compostos. O primeiro foi o tempo para primeira ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular não-fatal, e o segundo foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer primeiro evento co-primário, ou procedimento de revascularização (cardíaco, carotídeo ou periférico), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:

- mortalidade por todas as causas
- desfecho microvascular composto
- desenvolvimento de diabetes tipo 2, em participantes com GJA e/ou TGA no início do estudo

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos co-primários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	LANTUS n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	LANTUS x Tratamento padrão Hazard Ratio (95% CI)
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (0,97 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho co-primário			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
MI (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminúria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

Tabela 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	LANTUS (6264)	Tratamento padrão (6273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% CI)	0,72 (0,58 – 0,91)	

* TOTG ao final do estudo aconteceu após 3-4 semanas da descontinuação de LANTUS.

** Participantes com pré-diabetes (GJA ou TGA) no início do estudo, baseado na performance de TOTG.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o primeiro evento de qualquer tipo de câncer ou um novo câncer durante o estudo foi similar entre os dois grupos com hazard ratio de 0,99 (0,88, 1,11) e 0,96 (0,85, 1,09) respectivamente.

A participação em ORIGIN por uma média de 6,2 anos demonstrou que o tratamento com LANTUS não altera o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando comparado com a terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, controle metabólico foi mantido em baixo nível de glicemia com a diminuição da porcentagem de participantes desenvolvendo diabetes, ao custo de um modesto aumento em hipoglicemia e ganho de peso.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: "A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes." (Hamann, A. 2003) e Estudo H: "Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial." (Fritsche, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da LANTUS: “The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.” (Riddle, M. C. 2003) ; “Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes.” (Ratner, R.E. 2000) ; “Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes.” (Yki-Jarvinen, H. 2000) ; “Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure.” (Karacovsky-Bielec, G. 2002) ; “Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin.” (Rosenstock, J. 2001) ; “Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice.” (Schreiber, S.A. 2002) .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fritsche A., et al. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.*, 138(12): 952-959, 2003.
- Hamann A. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26(6):1738-1744, 2003.
- Karacovsky-Bielec G., et al. Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure. *Diabetes*, 51(Suppl 2):A293, (Abstract 1191-P), 2002.
- Massi-Benedetti et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.*; 35(3):189-96, 2003 Mar.
- Raskin et al. A 16-Week Comparison of the Novel Insulin Analog Insulin Glargine (HOE 901) and NPH Human Insulin Used With Insulin Lispro in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 23:1666–1671, 2000.
- Ratner R.E., et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23(5):639-43, 2000.
- Riddle M.C., et al. The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 26:3080-3086, 2003.
- Rosenstock J., et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*, 24(4):631-6, 2001.
- Rosenstock J et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia*, 52:1778–1788, 2009.
- Schober E et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 15(4):369-76, 2000 Apr.
- Schreiber S.A., et al. Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice. *Diabetes*, 51(Suppl 2):A114,(Abstract: 465-P), 2002.
- Witthaus E, et al. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 18(8):619-25, 2001 Aug.
- Yki-Jarvinen H., et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23(8)1130-6, 2000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

LANTUS é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor. LANTUS é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de LANTUS], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide Propriedades Farmacocinéticas). Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabólitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana. Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1),

enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptor IGF-1 e a subsequente ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com LANTUS, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

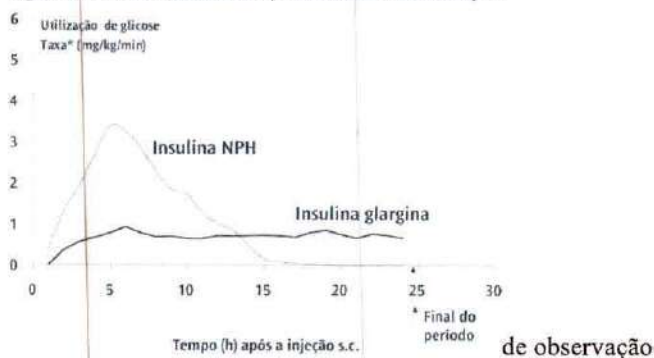
A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

Em estudos clínicos farmacológicos, os usos intravenosos de insulina glargina e insulina humana demonstraram ser equipotentes quando realizados nas mesmas doses.

Em estudos de clamp euglicêmico em indivíduos saudáveis ou em pacientes com diabetes tipo 1, o início da ação da insulina glargina administrada via subcutânea foi mais lento do que com a insulina humana NPH; e seu efeito foi suave e sem pico, com duração prolongada.

O gráfico a seguir demonstra os resultados de um estudo farmacodinâmico em pacientes. O tempo médio entre a injeção da droga e o final do seu efeito farmacológico foi de 14,5 horas para a insulina NPH, enquanto que o tempo médio para a insulina glargina foi de 24 horas (a maioria dos pacientes sob insulina glargina continuava mostrando resposta no final do período de observação, indicando duração de ação mais prolongada).

Figura 1. Perfil de atividades em pacientes com diabetes Tipo 1



* Determinada como quantidade de glicose infundida para manter os níveis plasmáticos de glicose constantes.

A duração de ação prolongada da insulina glargina é diretamente relacionada à sua menor taxa de absorção, o que permite uma única administração diária. O tempo de ação da insulina e seus análogos tais como insulina glargina pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo, porém devido à ausência de um pico, há menor variabilidade com insulina glargina do que com insulina NPH.

Estudos de clamp euglicêmico, em voluntários saudáveis, mostraram menor variabilidade intraindividual (dia a dia) no perfil farmacodinâmico para insulina glargina quando comparado à insulina humana ultralenta.

Propriedades farmacocinéticas

Após a injeção subcutânea de insulina glargina em indivíduos saudáveis e em pacientes diabéticos, as concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção mais lenta e bem mais prolongada e ausência de um pico quando comparada com a insulina humana NPH. As concentrações foram, portanto, consistentes com o perfil de tempo da atividade farmacodinâmica da insulina glargina. Após a injeção subcutânea de 0,3 UI/kg de insulina glargina em pacientes diabéticos, um perfil concentração / tempo uniforme foi demonstrado; isso também é refletido no amplo intervalo de valores de T_{máx} (entre 1,5 e 22,5 horas) comparado ao da NPH (2,5 a 10 horas). Quando administrada intravenosamente, os perfis de concentração e a meia-vida de eliminação aparente da insulina glargina e da insulina humana foram comparáveis.

Não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de insulina após a administração da insulina glargina no abdome, músculo deltoide ou na coxa. A insulina glargina possui menor variabilidade intra e inter indivíduo em seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico quando comparada com a insulina humana ultralenta.

Após injeção subcutânea de LANTUS em indivíduos sadios e pacientes diabéticos, a insulina glargina é rapidamente metabolizada no terminal carboxil da cadeia Beta com a formação de dois metabólitos ativos M1 (21A-gly-insulina) e M2 (21A-gly-des-30B-Thr-insulina). No plasma, o composto circulante principal é o metabólito M1. A exposição ao M1 aumenta com a dose administrada de LANTUS. Os achados farmacocinéticos e farmacodinâmicos indicam que o efeito da injeção subcutânea de LANTUS é principalmente baseado na exposição ao M1. A insulina glargina e o metabólito M2 não foram detectáveis na ampla maioria dos indivíduos e, quando eles foram detectáveis, suas concentrações foram independentes da dose administrada de LANTUS.

Idade e sexo: não existem informações sobre o efeito da idade e do sexo sobre o perfil farmacocinético da insulina glargina. No entanto, em vários estudos clínicos, as análises dos subgrupos baseadas na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia nos pacientes tratados com insulina glargina quando comparados à população total do estudo. O mesmo ocorre em pacientes tratados com insulina NPH.

Fumantes: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina entre os grupos de fumantes e da população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Obesidade: em estudos clínicos, a análise dos subgrupos baseada no índice de massa corpórea não demonstrou qualquer diferença na segurança e eficácia da insulina glargina neste grupo de pacientes comparado à população total do estudo. O mesmo ocorre com a insulina NPH.

Crianças: a farmacocinética em crianças de 2 a menos de 6 anos de idade com diabetes mellitus tipo 1 foi avaliada em um estudo clínico (ver Propriedades farmacodinâmicas). Os níveis plasmáticos “mínimos” de insulina glargina e seus principais metabólitos M1 e M2 foram medidos em crianças tratadas com insulina glargina, revelando padrões de concentração plasmática similares aos dos adultos, e, não demonstrando evidências de acúmulo de insulina glargina ou seus metabólitos com a administração crônica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

LANTUS está contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico. O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiper e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.

Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipo ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Hipoglicemia

O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das

veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarregulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.

A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia. A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (vide Interações Medicamentosas).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Doenças intercorrentes

O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

Precauções ao viajar

Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:

- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

Gravidez e lactação

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-

análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando insulina glargina e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.

Estudos em animais, com doses de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. LANTUS pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.

Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.

Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

Crianças: LANTUS pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade.-O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido.

Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.

Insuficiência hepática: em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide Reações Adversas), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomarem precauções para evitarem hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopirâmida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Os betabloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Canetas não abertas:

LANTUS SOLOSTAR deve ser mantida em temperatura entre 2 e 8°C, proteger da luz. **Não congelar.** Evitar o contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados. Antes de utilizar a caneta, mantê-la à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Canetas em uso:

Após aberto, válido por 4 semanas (28 dias), protegido da luz e do calor.

Conservar em temperatura ambiente até 25°C. As canetas em uso não devem ser armazenadas sob refrigeração.

Características físicas e organolépticas

Líquido límpido, incolor a quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LANTUS é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.

• Instruções para uso da LANTUS SOLOSTAR

Inspecionar a caneta antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por não ser suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

LANTUS não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS ou causar a sua precipitação.

Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta.

LANTUS libera insulina em quantidades de 1 U até uma dose única máxima de 80 U.

• Como utilizar a caneta

LANTUS apresenta-se em refs lacrados nas canetas injetoras descartáveis. Ler cuidadosamente o Manual de Instruções antes de utilizar LANTUS SOLOSTAR.

Mantenha a caneta em temperatura ambiente durante 1 ou 2 horas antes de utilizá-la. Antes da administração, remover todas as bolhas de ar. Assegurar que álcool, desinfetantes ou outras substâncias não contaminem a insulina. Não reutilizar canetas vazias. As canetas vazias não devem ser recarregadas, devendo ser adequadamente descartadas.

Para evitar a transmissão de doenças, cada caneta deve ser utilizada somente por um único paciente.

Acoplar uma agulha nova antes de cada aplicação. Remover a agulha após cada aplicação e armazenar a caneta sem agulha. Certificar-se de que houve a remoção da agulha antes de descartar a caneta. As agulhas nunca devem ser reutilizadas.

A caneta para insulina não deve sofrer quedas ou impactos. Caso isto ocorra, utilize uma nova caneta.

Não use qualquer outro tipo de insulina sem a orientação médica.

POSOLOGIA

Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.

Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada da LANTUS, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (vide Advertências e Precauções). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 U de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

LANTUS não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com LANTUS, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 U/mL uma vez ao dia, para LANTUS 100U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada Lantus 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/ml que será descontinuada.

Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para LANTUS administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalçada (por exemplo: quantidade de unidades, U, da LANTUS por dia foi igual às U de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para LANTUS uma vez ao dia, a dose inicial (U) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em U de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses da LANTUS e outras insulinas ou antidiabéticos orais. A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Populações especiais

Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Lantus dos pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose. O perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose da LANTUS ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa da LANTUS, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de

neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

Visão

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão.

Lipodistrofia

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipo-hipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

Local da injeção e reações alérgicas

Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

Outras reações

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

População pediátrica

Em geral, o perfil de segurança para pacientes ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida. Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física podem ser necessários. Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0348
Farm. Resp.: Mauricio R. Marante
CRF-SP: 28.847

Registrado e importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

Ou

Registrado, importado e embalado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

IB100619

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



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/06/2019.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

002546

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
02/05/2013	0343080/13-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/05/2013	0343080/13-4	(10463) – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/05/2013	Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
27/01/2014	0062461/14-6	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/01/2014	0062461/14-6	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/01/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 UI/MI SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
13/05/2014	0368709/14-1	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/2014	0368709/14-1	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	13/05/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Lantus 100 UI/mL SOL INJ 1 CARP VD INC X 3 ML SOL INJ 1 FA VD INC X 10

									Lantus SoloSTAR 100 U/MI SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
29/09/2014	0810308/14-9	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	24/07/2012	0607904/12-1	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	22/09/2014	População-alvo do medicamento Apresentações (descrição da unidade – U) 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Posologia e modo de usar 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
27/01/2015	0071505/15-1	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	04/06/2013	0441496/13-9	10279- PRODUTO BIOLÓGICO- Alteração de texto de bula	08/01/2015	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas	VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
28/09/2015	0860320/15-1	(10456) – PRODUTO	28/09/2015	0860320/15-1	(10451) – PRODUTO	28/09/2015	Apresentações	VP/VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD

002547

002548

		BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula			BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula				TRANS X 3 ML SOL INJ 3 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 3 SIST APLIC PLAS
03/11/2015	0959587/15-2	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/11/2015	0959587/15-2	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/11/2015	Apresentações	VP/VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
04/03/2016	1326796/16-5	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	04/03/2016	1326796/16-5	(10451) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	04/03/2016	6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
									Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS

03/10/2019	2323344/19-3	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/03/2019	0291910/19-9	(10305) - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	Lantus 100 U/mL SOL INJ 1 CAR VD TRANS X 3 ML SOL INJ 1 FA VD TRANS X 10 ML Lantus SoloSTAR 100 U/mL SOL INJ CT 1 CARP VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS
27/11/2019	Gerado no momento do peticionamento	(10456) – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	21/03/2018	0222597/18-2	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	01/10/2018	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Lantus 100 U/mL 100 U/ML SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 10 ML

002549

Manual de Utilização da Caneta SoloStar®

Caneta SoloStar® – Instruções para uso

SoloStar é uma caneta pré-enchida para aplicação de insulina. Seu médico decidiu que SoloStar é apropriada para você, com base na sua habilidade para manuseá-la. Converse com ele sobre a técnica de injeção apropriada antes de usar SoloStar.

Leia cuidadosamente estas Instruções antes de utilizar SoloStar. Se não sentir-se capaz de utilizar a caneta SoloStar ou seguir todas as instruções de forma adequada sozinho, você deve utilizar SoloStar somente com a ajuda de uma pessoa que possa seguir completamente as instruções. Segure a caneta de acordo com as figuras deste manual. Para garantir que você está lendo corretamente a dose, segure a caneta horizontalmente, com a agulha virada para a esquerda e o seletor de dosagem para a direita, conforme figura abaixo.

Cada SoloStar contém um total de 300 unidades de insulina. Você pode ajustar dosagens de 1 a 80 unidades de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Guarde este folheto para consulta futura.

Se você tiver dúvidas quanto ao uso da caneta SoloStar ou sobre diabetes, consulte seu médico ou ligue para o Serviço de Atendimento ao Consumidor da sanofi-aventis.



Informações importantes para o uso de SoloStar:

- Sempre afixe uma agulha nova antes de cada uso. Somente utilize agulhas que sejam compatíveis para o uso com SoloStar.
- Não selecione uma dose e/ou pressione o botão de injeção sem que a agulha esteja afixada.
- Sempre faça o teste de segurança antes de cada injeção (vide 3ª etapa: Teste de Segurança).
- Esta caneta é apenas para seu uso. Não a compartilhe com mais ninguém.
- Caso o produto seja aplicado por outra pessoa que não você, devem ser tomados cuidados especiais para evitar acidentes com a agulha e a transmissão de doenças infecciosas.
- Nunca use SoloStar se a mesma estiver danificada ou se você não tiver certeza de que ela esteja funcionando adequadamente.
- Tenha sempre uma SoloStar de reserva para o caso da sua se perder ou se danificar.

1ª Etapa: Verificação da insulina

A. Verifique o rótulo da caneta SoloStar para certificar-se de que você está com a insulina correta. Lantus SoloStar é cinza e tem um botão de injeção violeta.

B. Remova a tampa da caneta.

C. Verifique a aparência de sua insulina. Lantus é uma insulina límpida, incolor, sem partículas sólidas e com consistência aquosa. Não use a SoloStar se a insulina estiver turva, com cor ou com partículas.

2ª Etapa: Afixando a agulha

Use sempre uma agulha estéril nova para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação e possíveis entupimentos da agulha.

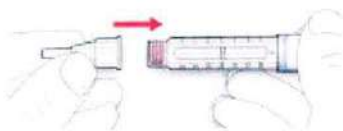
Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as “Instruções de uso” que acompanham as agulhas.

As agulhas mostradas nas figuras são ilustrativas.

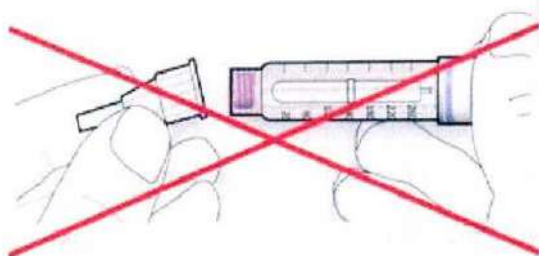
Limpe o lacre de borracha com álcool.

A. Retire o lacre protetor da agulha nova.

B. Alinhe a agulha com a caneta ainda com sua tampa protetora e mantenha-a em linha reta até que se consiga fixá-la (rosqueie ou empurre dependendo do tipo de agulha).



Se a agulha não for mantida reta enquanto você a fixa, ela pode danificar o lacre de borracha e provocar vazamento ou quebrar a agulha.

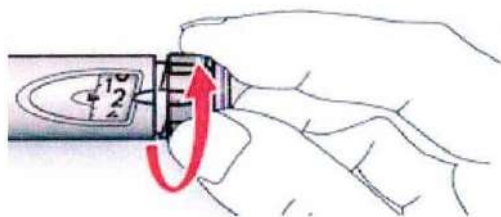


3ª Etapa: Teste de segurança

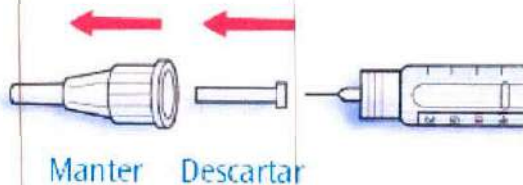
Sempre faça o teste de segurança antes de cada injeção. Isto assegura que você obtenha uma dose precisa pois:

- garante que a caneta e a agulha estão funcionando adequadamente;
- remove bolhas de ar.

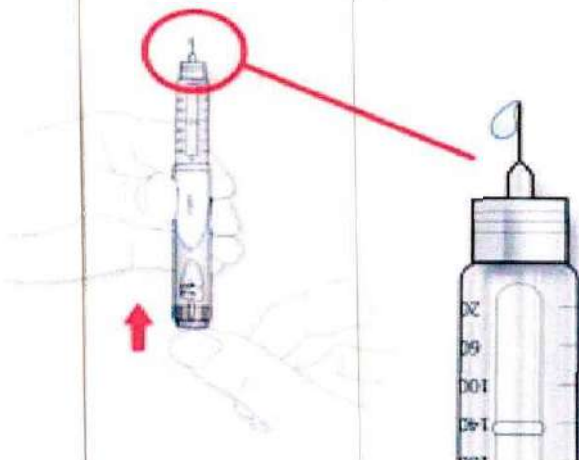
A. Selecione a dose de 2 unidades girando o seletor de dosagem.



B. Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para remover a agulha usada após a aplicação. Retire a tampa interna da agulha e descarte-a.



- C. Segure a caneta com a agulha apontando para cima.
- D. Bata levemente no reservatório de insulina, assim qualquer bolha subirá até a agulha.
- E. Pressione o botão da injeção todo para dentro. Verifique se alguma insulina sai da ponta da agulha.



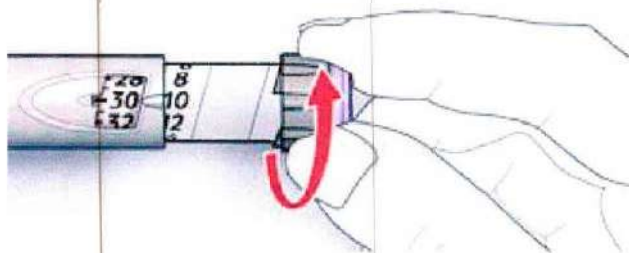
Podem ser necessários testes de segurança diversas vezes antes da insulina começar a aparecer.

- se a insulina não aparecer, verifique se há bolhas de ar e repita o teste de segurança mais 2 vezes para removê-las.
- se ainda assim a insulina não aparecer, pode ser que a agulha esteja entupida. Substitua a agulha e tente novamente.
- se após a troca da agulha ainda não começar a aparecer insulina, pode ser que a SoloStar esteja danificada. Não utilize mais esta SoloStar.

4ª Etapa: Seleção da dose

Você pode selecionar as dosagens de 1 em 1 unidade, sendo o mínimo 1 unidade e o máximo 80 unidades. Se você precisar de uma dosagem superior a 80, será necessário aplicar duas ou mais injeções.

- A. Verifique que a janela indicadora de dosagem mostra "0" após o teste de segurança.
- B. Selecione a sua dosagem (no exemplo a seguir, a dosagem selecionada foi 30 unidades). Se você ajustar uma dose maior que a necessária, você pode retornar à dosagem correta movimentando o seletor de dosagem.



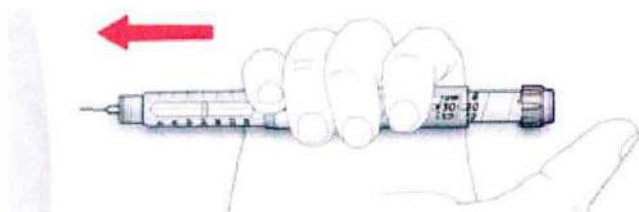
- Não empurre o botão enquanto o gira, pois a insulina pode ser expelida.

- Não gire o botão seletor da dosagem além do número de unidades à esquerda na caneta. Não force o botão seletor para girá-lo. Neste caso, tanto você pode injetar o que resta na caneta e completar sua dosagem com uma nova SoloStar como usar uma nova SoloStar para sua dosagem total.

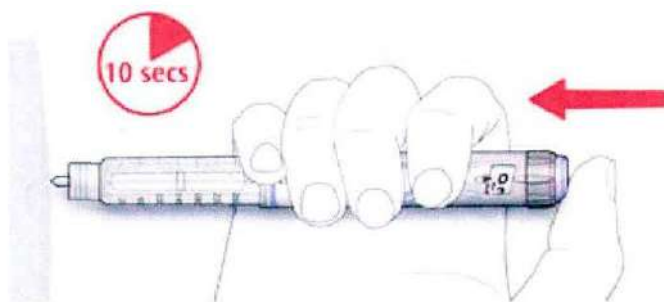
5ª Etapa: Injetando a dose

A. Use o método de aplicação conforme a orientação de seu médico.

B. Introduza a agulha na pele.



C. Injete a dosagem pressionando o botão de injeção até o final. O número na janela indicadora de dosagem retornará a "0" assim que a injeção for finalizada.



D. Mantenha o botão de injeção pressionado até o final. Lentamente conte até 10 antes de retirar a agulha da pele. Isto garantirá que toda a dosagem seja liberada.

O êmbolo da caneta se moverá a cada aplicação. O êmbolo chegará ao final do carpule quando todas as 300 unidades de insulina forem utilizadas.

6ª Etapa: Remoção e descarte da agulha

Sempre remova a agulha após cada aplicação e guarde a SoloStar sem nenhuma agulha afixada. Isto ajuda a prevenir:

- contaminação e/ou infecção.
- entrada de ar no reservatório da insulina e vazamento de insulina, o que pode provocar imprecisão da dosagem.

A. Recoloque a tampa externa na agulha e use-a para desrosquear a agulha da caneta. Para reduzir o risco de se machucar acidentalmente com a agulha, nunca recoloque a tampa interna da agulha.

- se a aplicação for feita por outra pessoa, ou se você for aplicar em outra pessoa, deve-se ter cuidado especial ao remover e descartar a agulha. Siga as medidas de segurança recomendadas para remoção e descarte das agulhas (em caso de dúvida, consulte o seu médico) a fim de reduzir o risco de se machucar acidentalmente e de transmissão de doenças infecciosas.

B. Descarte a agulha de forma segura, conforme orientado por seu médico.

C. Sempre coloque a tampa de volta na caneta e então guarde-a até a próxima aplicação.

002554



Instruções para conservação

Verifique a bula da insulina para informações sobre os cuidados de conservação da SoloStar.

Se a sua SoloStar estiver sob refrigeração, retire-a da refrigeração de 1 a 2 horas antes da injeção para que ela atinja a temperatura ambiente. A injeção de insulina fria é mais dolorosa.

Mantenha sua SoloStar fora do alcance das crianças.

Conservar em local frio (temperatura entre 2° e 8°C) até o primeiro uso. Não congelar. Evitar contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

Após a retirada da SoloStar do ambiente frio para uso ou para reserva, você poderá utilizá-la por 28 dias. Durante esse período, a caneta pode ser armazenada seguramente à temperatura ambiente (temperatura até 25°C) e não deve ser armazenada em geladeira. Não utilize a caneta após esse período.

Não utilize SoloStar após a data de vencimento gravada no rótulo da caneta ou no cartucho.

Proteja SoloStar da luz e do calor.

Descarte sua SoloStar como orientado pelas autoridades sanitárias em local apropriado.

Manutenção

Proteja sua caneta do pó e sujeira.

Você pode limpar a parte externa da sua SoloStar esfregando-a com um pano úmido.

Não molhe, lave ou lubrifique a caneta pois pode danificá-la.

A caneta SoloStar foi desenvolvida para funcionar precisa e seguramente. Ela deve ser manuseada com cuidado. Evite situações em que a SoloStar possa ser danificada. Se estiver preocupado com a possibilidade da caneta estar danificada, descarte-a e use uma nova.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.8326.0348

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP: 28.847

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926

Frankfurt am Main - Alemanha

Ou

Registrado, importado e embalado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926

Frankfurt am Main - Alemanha



IB100619

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



Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

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

Detalhe do Produto: ATROVENT

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	25991.003472/79	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	23/08/1996
Nome Comercial	ATROVENT	Registro	103670004	Vencimento do Registro	03/2025
Princípio Ativo	BROMETO DE IPRATRÓPIO		Medicamento de referência		
Classe Terapêutica	BRONCODILADORES		ATC	BRONCODILADORES	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	AER DOSIF CT TB X 15 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040011	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses
2	0,25 MG/ML SOL INAL CT FR VD AMB X 20 ML ATIVA	1036700040028	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	23/08/1996	36 meses
3	0,4 MG/ML AER DOSIF CT TB AL X 15 ML + BOCAL + AEROCÂMERA ATIVA	1036700040031	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	09/05/2002	36 meses
4	AER CT TB REFIL X 15 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040044	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses
5	0,4 MG/ML AER DOSIF CT TB X 10 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040052	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses
6	0,4 MG/ML AER DOSIF CT TB X 15 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040060	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses
7	0,250 MG/2 ML SOL INAL CT 10 FLAC MONODOSE X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040079	INALANTES	23/08/1996	24 meses
8	0,250 MG/2 ML SOL INAL CT 20 FLAC MONODOSE X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040087	INALANTES	23/08/1996	24 meses
9	0,250 MG/2 ML SOL INAL CT 60 FLAC MONODOSE X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040095	INALANTES	23/08/1996	24 meses
10	0,300 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC SPRAY X 15 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040109	SOLUÇÃO NASAL	10/07/2000	24 meses
11	0,300 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC SPRAY X 30 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040117	SOLUÇÃO NASAL	10/07/2000	24 meses
12	0,25 MG/ML SOL INAL CT FR VD AMB X 50 ML ATIVA	1036700040125	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	08/12/2000	36 meses
13	20 MCG/DOSE AER DOSIF CT FR REFIL AÇO INOX X 10 ML ATIVA	1036700040133	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses
14	20 MCG/DOSE AER DOSIF CT FR AÇO INOX X 10 ML + BOCAL ATIVA	1036700040141	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses
15	20 MCG/DOSE AER DOSIF CT FR AÇO INOX X 10 ML + BOCAL + AEROCÂMERA ATIVA	1036700040151	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses

Voltar

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61.190.096/0001-92
Dejavú 25351712706200914 3582284198 1004310350113; 1004310350121;
1004310350131; 1004310350148; 1004310350156
citrato de sildenafil 25351711354201438 0011533209 1004311500119;
1004311500127;
1004311500135; 1004311500143; 1004311500151

FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP 43.640.7540/001-19
Furp - Etambutol 25001012886 3300972194 1103901020032

GERMED FARMACEUTICA LTDA 45.992.062/0001-65
lansoprazol 25351053194200348 3349730193 1058303480057
cefalexina 25351290146200410 3299645194 1058304170019; 1058304170027;
1058304170035; 1058304170043; 1058304170051; 1058304170345
latanoprost + maleato de timolol 25351467744201627 0011411201 1058308730019

HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA 17.174.657/0001-78
Hyptropin 2500101278485 3264804199 1038700110030

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA 51.780.468/0001-87
Risperdal 250000144809272 2073700199 1123600310291
Pariet 250000287109894 3485756197 1123633480046
Haldol 2599201522762 3300133192 1123600110169

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 05.044.984/0001-26
latanoprost + maleato de timolol 25351453944201601 0011416202 1677305100019
cefalexina 25351378448201571 0011711201 1677304670016; 1677304670024;
1677304670032; 1677304670040; 1677304670059; 1677304670164

LEO PHARMA LTDA 11.424.477/0001-10
Daivobet 25351150283201153 3175546191 1856900040027; 1856900040043

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
92.265.552/0001-40
Multigrip 250000024059926 3277952196 1181900210042
cefalexina monodratada 25351847431201811 0011609202 1181901910013;
1181901910021; 1181901910031; 1181901910048; 1181901910056; 1181901910161

NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A - 72.593.791/0001-11
latanoprost + maleato de timolol 25351144173201736 0011309203 1267502840012
cefalexina 25351414893201511 0011658201 1267502330014; 1267502330022;
1267502330030; 1267502330049; 1267502330057; 1267502330162

NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A. 56.994.502/0001-30
Exelon 250000136069788 2614060198 1006800990212

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 61.286.647/0001-16
Sinvastacor 253510062440020 3073885197 1004702700061; 1004702700078;
1004702700086; 1004702700183; 1004702700299; 1004702700302; 1004702700310;
1004702700329
Videmfil 25351745843200991 3212700196 1004704800010; 1004704800029;
1004704800037; 1004704800045; 1004704800053; 1004704800061; 1004704800071;
1004704800150; 1004704800169; 1004704800177; 1004704800185; 1004704800193;
1004704800207; 1004704800215

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA 02.685.377/0001-57
Valpakine 25351426670200605 2168062191 1130010530049

TEVA FARMACÊUTICA LTDA. 05.333.542/0001-08
Fulvestranto 25351227487201610 3520679199 1557300380012
Supreniq 25351158399201714 3521391194 1557300410019

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A 60.665.981/0001-18
Amoxicilina 25351053046200323 3060561190 1049702790026

WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 61.072.393/0001-33
Caverject 25351098033201705 2010476196 1211004070015; 1211004070023;
1211004070031; 1211004070041
Feldene 2535109825201710 3326032190 1211003860012; 1211003860020

RESOLUÇÃO-RE Nº 209, DE 23 DE JANEIRO DE 2020

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 aprovação condicional das petições secundárias de medicamentos similares, genéricos e novos, sob os números de expedientes constantes no anexo desta Resolução, nos termos do art. 17-A, § 3º e 4º, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, alterada pelos arts. 2º e 4º da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016, e arts. 4º, 7º e 16, da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 219, de 27 de fevereiro de 2018.

Art. 2º Este ato administrativo decorre do atendimento integral pelas empresas detentoras dos registros, ao disposto no art. 7º e seus incisos, da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 219, de 27 de fevereiro de 2018.

Art. 3º A aprovação condicional das petições secundárias objeto desta resolução é restrita ao assunto protocolado, não resultando em manifestação diversa da peticionada, e considera estritamente a condição já registrada, não aprovando nenhuma alteração da condição registrada que possa estar informada nos documentos que instruem a petição secundária.

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

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA
NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO
EXPEDIENTE PETIÇÃO 2º ASSUNTO DA PETIÇÃO 2º
EXPEDIENTE PETIÇÃO CLONE ASSUNTO PETIÇÃO CLONE
(ASSUNTO PETIÇÃO MATRIZ - EXPEDIENTE MATRIZ - PROCESSO MATRIZ)

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA
ANCORON 2599100545978
1829361191 SIMILAR - Alteração maior de composição de embalagem primária do medicamento
1829362190 SIMILAR - Mudança maior da forma e dimensões da embalagem primária do medicamento
1914916196 SIMILAR - Mudança maior de método analítico
1914919191 SIMILAR - Mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas
1914923199 SIMILAR - Mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A
CLORIDRATO DE OXICODONA 25351136258201709

3348163196 GENÉRICO - Substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.
ACICLOVIR 25351649669201426
1936160192 GENÉRICO - Ampliação dos limites de especificação
0810009198 GENÉRICO - Mudança maior de método analítico
0810014194 GENÉRICO - Mudança maior de método analítico
0810012198 GENÉRICO - Mudança maior de método analítico

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
PANTASUN 25351760834201069
1919251197 SIMILAR - Mudança maior de método analítico

RESOLUÇÃO-RE Nº 210, DE 23 DE JANEIRO DE 2020

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

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

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

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. 15800545000150
VENCLEXTA 25351.972876/2016-76 07/2028
11121 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
0388545/19-3

1.9860.0014.001-5 24 Meses
10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
venetoclaix
1.9860.0014.002-3 24 Meses
100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
venetoclaix
1.9860.0014.003-1 24 Meses
100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7
venetoclaix + venetoclaix
1.9860.0014.004-1 24 Meses
50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7
venetoclaix

ALEXION FARMACEUTICA BRASIL IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS E SERVICOS DE ADMINISTRACAO 10284284000149
ALFA-ASFTASE

Strensiq 25351.137379/2016-42 07/2027
1921 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO A
GRANEL 3547009/19-7
1923 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM
SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA 0307922/19-8
1935 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
3547015/19-1
1.9811.0002.001-0 24 Meses
40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,45 ML
STRENSIQ
1.9811.0002.002-9 24 Meses
40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,7 ML
STRENSIQ
1.9811.0002.003-7 24 Meses
40 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 1 ML
STRENSIQ
1.9811.0002.004-5 24 Meses
100 MG/ML SOL INJ CT 12 FA VD INC X 0,8 ML
STRENSIQ

ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA 60318797000100
DURVALUMABE

IMFINZI 25351.112555/2017-08 12/2022
1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO
0640218/19-6
1.1618.0266.001-4 36 Meses
500 MG/10 ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML
1.1618.0266.002-2 36 Meses
120 MG/2,4 ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 2,4 ML

AUROBINDO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LIMITADA 04301884000175
alprazolam 25351.291487/2013-55 01/2030

155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0408927/13-8
1.5167.0059.001-7 18 Meses
0,25 MG COM CT BL AL AL X 20
1.5167.0059.002-5 18 Meses
0,25 MG COM CT BL AL AL X 30
1.5167.0059.003-3 18 Meses
0,25 MG COM CT BL AL AL X 500
1.5167.0059.004-1 18 Meses
0,5 MG COM CT BL AL AL X 20
1.5167.0059.005-1 18 Meses
0,5 MG COM CT BL AL AL X 30
1.5167.0059.006-8 18 Meses
0,5 MG COM CT BL AL AL X 500
1.5167.0059.007-6 18 Meses
1 MG COM CT BL AL AL X 20
1.5167.0059.008-4 18 Meses
1 MG COM CT BL AL AL X 30
1.5167.0059.009-2 18 Meses
1 MG COM CT BL AL AL X 500
Hemifumarato de Quetiapina 25351.381560/2013-25 01/2030
155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0536685/13-1
1.5167.0058.003-8 36 Meses
25 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 14
1.5167.0058.005-4 36 Meses
25 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 28
1.5167.0058.006-2 36 Meses
25 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 30

1.5167.0058.007-0 36 Meses
25 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 60
1.5167.0058.008-9 36 Meses
25 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 100
1.5167.0058.009-7 36 Meses
25 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 500
1.5167.0058.021-6 36 Meses
200 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 14
1.5167.0058.023-2 36 Meses
200 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 28
1.5167.0058.024-0 36 Meses
200 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 30
1.5167.0058.025-9 36 Meses
200 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 60
1.5167.0058.026-7 36 Meses
200 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 100
1.5167.0058.027-5 36 Meses
200 MG COM REV CT BL CT BL AL PLAS PVC OPC X 500

BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA 49475833000106
cloridrato de benazepril 25351.144258/2019-86 01/2030
155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0221382/19-6

1.0974.0289.001-7 24 Meses
5 MG COM REV BL AL AL X 30
1.0974.0289.002-5 24 Meses
10 MG COM REV BL AL AL X 30
1.0974.0289.003-3 24 Meses
5 MG COM REV BL AL AL X 60
1.0974.0289.004-1 24 Meses
5 MG COM REV BL AL AL X 90
1.0974.0289.005-1 24 Meses
5 MG COM REV BL AL AL X 500
1.0974.0289.006-8 24 Meses
10 MG COM REV BL AL AL X 60
1.0974.0289.007-6 24 Meses
10 MG COM REV BL AL AL X 90
1.0974.0289.008-4 24 Meses
10 MG COM REV BL AL AL X 500
COLECALCIFEROL
DEGEN 25351.353042/2017-84 09/2026
10504 ESPECÍFICO - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONÉ 1067198/18-6
1.0974.0252.001-5 24 Meses
1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS INC X 30
1.0974.0252.002-3 24 Meses
1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS INC X 60
1.0974.0252.003-1 24 Meses
1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS INC X 90
1.0974.0252.004-1 24 Meses
1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS INC X 180

**BOEHRINGER - INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.
60831658000177**

BROMETO DE IPRATROPIUM
ATROVENT 25991.003472/79 03/2025
**10951 RDC 73/2016 - NOVO - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO
1829958/19-1**

1.0367.0004.013-3 36 Meses
20 MCG/DOSE AER DOSIF CT FR REFIL AÇO INOX X 10 ML
ATROVENT N

1.0367.0004.014-1 36 Meses
20 MCG/DOSE AER DOSIF CT FR AÇO INOX X 10 ML + BOCAL
ATROVENT N

1.0367.0004.015-1 36 Meses
20 MCG/DOSE AER DOSIF CT FR AÇO INOX X 10 ML + BOCAL + AEROCÂMERA
ATROVENT N

CASULA & VASCONCELOS INDÚSTRIA FARMACÉUTICA E COMÉRCIO LTDA
05155425000193

CLORETO DE POTÁSSIO 25351.697948/2018-52 01/2030
1583 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - SOLUÇÃO PARENTERAL. 0973076/18-1

1.6400.0010.004-0 24 Meses
191 MG/ML SOL DIL INFUS CX 10 FRASCOS-AMPOLAS 50 ML
1.6400.0010.005-9 24 Meses
191 MG/ML SOL DIL INFUS CX 25 FRASCOS-AMPOLAS 50 ML
1.6400.0010.006-7 24 Meses
191 MG/ML SOL DIL INFUS CX 50 FRASCOS-AMPOLAS 50 ML

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA 02814497000107
LEVONORGESTREL

DIAD 25351.010849/2003-93 10/2028
10206 SIMILAR - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE 1019491/18-6
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO 2295497/17-0
1971 SIMILAR - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 1019492/18-4

1979 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO JÁ REGISTRADA NO PAÍS
1019488/18-6

1.4381.0088.001-9 24 Meses
0,75 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 2

COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR 00402552000126

cloreto de tálio (201 TI)
CARD-IPEN 25351.399516/2015-15 01/2030
10361 RADIOFÁRMACO - REGISTRO DE MEDICAMENTO RADIOFÁRMACO PRONTO PARA USO 542511/15-5

1.8100.0016.001-1 10D Meses
111 MBQ SOL INJ IV FA VD TRANS X ATÉ 1,0 ML
PRAZO DE VALIDADE: 10 DIAS
1.8100.0016.002-8 10D Meses
185 MBQ SOL INJ IV FA VD TRANS X ATÉ 1,7 ML
PRAZO DE VALIDADE: 10 DIAS
1.8100.0016.003-6 10D Meses
370 MBQ SOL INJ IV FA VD TRANS X ATÉ 3,3 ML
PRAZO DE VALIDADE: 10 DIAS
1.8100.0016.004-4 10D Meses
740 MBQ SOL INJ IV FA VD TRANS X ATÉ 6,7 ML
PRAZO DE VALIDADE: 10 DIAS

EMS S/A 57507378000365
AZITROMICINA 25351.015164/01-64 11/2026
10184 GENCERICO - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO 349494/11-2
10196 GENCERICO - ALTERAÇÃO MENOR DE EXCIPIENTE 349475/11-6
1.0235.0522.003-7 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2
1.0235.0522.004-5 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 3

1.0235.0522.006-1 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 (EMB FRAC)
1.0235.0522.007-1 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 5
CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA 25351.042445/2003-69 04/2029
10184 GENCERICO - ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTO COM DIFERENTE DESENHO E PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO 0716899/14-3
10204 GENCERICO - ALTERAÇÃO MAIOR DE EXCIPIENTE 0716940/14-0
10950 RDC 73/2016 - GENCERICO - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO 1020842/18-9
10950 RDC 73/2016 - GENCERICO - EXCLUSÃO DE UM TESTE OU MÉTODO OBSOLETO 1020843/18-7
10953 RDC 73/2016 - GENCERICO - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO 1020850/18-0
10953 RDC 73/2016 - GENCERICO - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO 1020851/18-8
10953 RDC 73/2016 - GENCERICO - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO 1020852/18-6
10953 RDC 73/2016 - GENCERICO - AMPLIAÇÃO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO 1020853/18-4
10956 RDC 73/2016 - GENCERICO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO 1055567/18-6
11022 RDC 73/2016 - GENCERICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL 0161378/18-2
1364 GENCERICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS 0716916/14-7

1.0235.0673.006-3 24 Meses
25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 20
1.0235.0673.008-1 24 Meses
25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 500
1.0235.0673.010-1 24 Meses
25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 450
AZITROMICINA

AZINOSTIL 25351.111455/2017-57 04/2027
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0872340/17-1
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0872365/17-6
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0872392/17-3

1.0235.1203.001-9 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2
1.0235.1203.002-7 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 3
1.0235.1203.003-5 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 (EMB FRAC)
1.0235.1203.004-3 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 5
celecoxibe 25351.440192/2013-16 01/2030
155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0623468/13-2
1.0235.1330.001-1 24 Meses
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4
1.0235.1330.002-8 24 Meses
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10
1.0235.1330.003-6 24 Meses
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20
1.0235.1330.004-4 24 Meses
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30
1.0235.1330.005-2 24 Meses
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60
1.0235.1330.006-0 24 Meses
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 100 (EMB FRAC)
1.0235.1330.007-9 24 Meses
100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200
1.0235.1330.008-7 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4
1.0235.1330.009-5 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10
1.0235.1330.010-9 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20
1.0235.1330.011-7 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30
1.0235.1330.012-5 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60
1.0235.1330.013-3 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 100 (EMB FRAC)
1.0235.1330.014-1 24 Meses
200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200

cloridrato de nebiivolol 25351.777772/2014-17 01/2030
155 GENCERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 1144539/14-4
1.0235.1331.001-5 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 7
1.0235.1331.002-3 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 14
1.0235.1331.003-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 28
1.0235.1331.004-1 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 30
1.0235.1331.005-8 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 50
1.0235.1331.006-6 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 56
1.0235.1331.007-4 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 60
1.0235.1331.008-2 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 90
1.0235.1331.009-0 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 100
1.0235.1331.010-4 24 Meses
5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC OPC X 500
PREGABALINA
Konduz 25351.860075/2016-51 01/2030
1455 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE CONCENTRAÇÃO NOVA NO PAÍS 1255090/16-6
1.0235.1332.001-0 24 Meses
35,0 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 7
1.0235.1332.002-9 24 Meses
35,0 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 14
1.0235.1332.003-7 24 Meses
35,0 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 28

EMS SIGMA PHARMA LTDA 00923140000131
AZITROMICINA
AZI 25351.111395/2017-72 04/2027
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0969187/17-1
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0969317/17-3
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0969349/17-1
1.3569.0717.003-1 24 Meses
500 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2
1.3569.0717.004-8 24 Meses

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: JIQUEI - 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 Regulamento 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 a(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: 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 FARMACÊUTICA 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 FARMACÊUTICA 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: CATALENT PHARMA SOLUTIONS, L.L.C.
ENDEREÇO: 2725 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 ILACLARI SANAYI VE TICARET A.S.

ENDEREÇO: GOSB IHSAN 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 FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 60.831.658/0021-10 - AUTORIZ/MS: 1003678

ENDEREÇO: Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286
MUNICÍPIO: ITAPECERICA 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 FARMACÊUTICO 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 FARMACÊUTICOS 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 industrias, 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 industrias, 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 FARMACÊUTICA LTDA - CNPJ: 60.831.658/0021-10 - AUTORIZ/MS: 1003678

ENDEREÇO: Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286
MUNICÍPIO: ITAPECERICA 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: ASTRAZENECA 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 FARMACÊUTICA 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: LÉK 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 FARMACÊUTICA 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 MAIZ NO. 49, COL. BARRIO XALTOCAN, XOCHIMILCO, DISTRITO FEDERAL, C. P. 16090 - PAÍS: MÉXICO - CÓDIGO ÚNICO: A.1140

EMPRESA SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA 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



002560



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.GQB.V.Y5JX.NNG9.XFH6.AC8V.RHC3

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




Validar Certificado de Boas Práticas

Código de Controle da Certidão
Informe o código de controle do comprovante

01

Resultado da Validação do Certificado

 O número do Certificado (QU1I.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](#)



002562



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

Sol.citado 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_BPDAV

* 002563

 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



ATROVENT[®]

(brometo de ipratrópio)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO (gotas) - 0,25 mg

Atrovent[®]
brometo de ipratrópio

APRESENTAÇÃO

Solução para inalação de 0,25 mg/ml, frasco com 20 ml.

USO INALATÓRIO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 ml (20 gotas) da solução para inalação contém 0,25 mg de brometo de ipratrópio, correspondente a 0,20 mg de ipratrópio. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio.

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

1. INDICAÇÕES

ATROVENT é indicado como broncodilatador para o tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica e enfisema. ATROVENT solução para inalação também é indicado em combinação com medicação beta-2-agonista no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos controlados de 85-90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite crônica e enfisema), observou-se uma significativa melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos, alcançando o pico em 1 a 2 horas e persistindo, por 4-6 horas.

O efeito broncodilatador de ATROVENT o tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma foi demonstrado em estudos realizados em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Na maioria destes estudos ATROVENT foi administrado em combinação com um beta-agonista inalatório.

1. Summers Q, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. Chest 1990;97(2):425-429.
2. Roesler J, Reynaert MS. A comparison of fenoterol and fenoterol - ipratropium nebulisation treatment in acute asthma. A short report. Acta Ther 1987;13:571-578.
3. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. J Allergy Clin Immunol 1988;82(6):1012-1018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica**

ATROVENT tem como princípio ativo o brometo de ipratrópio, que é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, parece inibir os reflexos mediados pelo vago por antagonismo do receptor da acetilcolina, o neurotransmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos previnem o aumento da concentração intracelular de cálcio provocado pela interação da acetilcolina com o receptor muscarínico no músculo liso dos brônquios.

A liberação de cálcio é mediada pelo sistema de segundo mensageiro que consiste em IP₃ (inositol trifosfato) e DAG (diacilglicerol).

A broncodilatação observada após a inalação de ATROVENT (brometo de ipratrópio) é devido primariamente a sua ação local e específica para o pulmão, não apresentando natureza sistêmica.

Evidências pré-clínicas e clínicas não sugerem qualquer efeito prejudicial de ATROVENT sobre a ação secretora da mucosa brônquica, na depuração mucociliar ou troca gasosa.

Farmacocinética

O efeito terapêutico de ATROVENT é produzido por ação local nas vias aéreas. A broncodilatação e a farmacocinética sistêmica não correm em paralelo. O efeito inicia-se dentro de poucos minutos após a

232197

ATROVENT PROFISSIONAL

inalação. Em pacientes asmáticos, cerca de 50% do efeito broncodilatador do brometo de ipratrópio surge em torno de 3 minutos e 80% de seu efeito em até 30 minutos após sua inalação.

Após inalação, 10 a 30% da dose deposita-se nos pulmões, dependendo da formulação e da técnica de inalação. A maior parte da dose é deglutida e passa para o trato gastrointestinal.

A porção da dose depositada nos pulmões atinge rapidamente a circulação (dentro de minutos).

A excreção renal cumulativa (0-24 horas), do composto inalterado é de aproximadamente 46% de uma dose administrada por via endovenosa, abaixo de 1% de uma dose oral e cerca de 3-13% de uma dose inalada. Baseado nestes dados, a biodisponibilidade sistêmica da dose oral e inalada de brometo de ipratrópio é estimada em 2% e 7-28%, respectivamente.

Levando isso em consideração, a ingestão de parte da dose de brometo de ipratrópio não contribui de forma relevante para exposição sistêmica.

Os parâmetros farmacocinéticos que descrevem a distribuição de ipratrópio foram calculados a partir das concentrações plasmáticas após administração IV. É observado um rápido declínio bifásico das concentrações plasmáticas. O volume de distribuição no estado estacionário (Vdss) é de aproximadamente 176 L ($\approx 2,4$ L / kg). Menos de 20% da droga liga-se às proteínas plasmáticas. O ipratrópio por ser uma amina quaternária não atravessa a barreira hematoencefálica.

A meia-vida da fase terminal de eliminação é de aproximadamente 1,6 horas.

A depuração total do ipratrópio é de 2,3 L/min e a depuração renal de 0,9 L/min. Após administração endovenosa, cerca de 60% da dose é metabolizada, provavelmente em sua maioria, por oxidação hepática.

Em um estudo sobre balanço da excreção, a excreção renal cumulativa (6 dias) do fármaco radioativo (incluindo sua forma inalterada e seus metabolitos) representou 72,1% após a administração endovenosa, 9,3% após a administração oral e 3,2% após a inalação. A radioatividade total excretada pelas fezes foi de 6,3% após administração endovenosa, 88,5% após uso oral e 69,4% após a inalação. Em relação a excreção do composto radioativo após a administração endovenosa, ela ocorre principalmente através dos rins. A meia-vida de eliminação do fármaco-radioativo (a substância ativa e metabolitos) é de 3,6 horas. Os principais metabolitos urinários se ligam fracamente ao receptor muscarínico e devem ser considerados inefetivos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ATROVENT é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados e/ou a qualquer dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de ATROVENT, como demonstrado por casos raros de urticária, edema angioneurótico, erupção da pele, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

ATROVENT deve ser usado com prudência em pacientes com predisposição a glaucoma de ângulo fechado ou com patologia obstrutiva do trato urinário inferior pré-existente (como obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia da próstata).

Pacientes com fibrose cística podem estar mais sujeitos a distúrbios na motilidade gastrointestinal. Embora raros, já foram relatados complicações oculares (como midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo fechado e dor ocular) quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio, combinado ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos.

Desconforto ou dor ocular, visão turva, visão de imagens coloridas ou halos em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se qualquer desses sintomas, deve-se administrar soluções mióticas e procurar um especialista imediatamente.

Os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração de ATROVENT solução para inalação. Deve-se tomar cuidado para não expor os olhos à solução para inalação. Recomenda-se que a solução nebulizada seja administrada através de um bocal. Se este não estiver disponível e for utilizada uma máscara para nebulização, esta deve ajustar-se perfeitamente. Pacientes com predisposição a glaucoma devem ser alertados especificamente a proteger os olhos.

ATROVENT PROFISSIONAL

ATROVENT solução para inalação contém cloreto de benzalcônio como conservante, e edetato dissódico di-hidratado como estabilizante. Quando inalados estes componentes podem causar broncoespasmo em pacientes sensíveis com hiperreatividade das vias aéreas.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser advertidos de que durante o tratamento com ATROVENT podem ocorrer efeitos indesejáveis tais como tonturas, distúrbio acomodação visual, midríase e visão turva. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir automóveis ou operar máquinas. Se os pacientes apresentarem os eventos adversos mencionados acima devem evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

Gravidez, Lactação e Fertilização

A segurança do uso de ATROVENT durante a gravidez não está estabelecida. Os benefícios com o uso de ATROVENT durante a gravidez ou quando há suspeita de gravidez devem ser considerados contra o possível perigo ao feto. Estudos pré-clínicos não mostraram efeitos embriotóxicos nem teratogênicos após inalação ou aplicação intranasal de doses consideravelmente mais altas que as recomendadas para o ser humano.

ATROVENT 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.

Não se sabe se ATROVENT é excretado no leite materno. Embora cátions quaternários insolúveis em lipídios passem para o leite materno, não é de se esperar que o brometo de ipratrópio alcance o lactente de maneira importante, quando administrado por via inalatória à lactante. Entretanto, como muitas drogas são excretadas no leite materno, ATROVENT deve ser administrado com cuidado a lactantes.

Estudos pré-clínicos realizados com brometo de ipratrópio não mostraram nenhum evento adverso na fertilidade. Não há dados clínicos disponíveis para o brometo de ipratrópio sobre a fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes beta-adrenérgicos (como fenoterol, salbutamol, isoxsuprina, piperidolato e terbutalina) e derivados de xantina (como aminofilina e bamifilina) podem intensificar o efeito broncodilatador. O risco de glaucoma agudo em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado pode aumentar com a administração simultânea de brometo de ipratrópio nebulizado e betamiméticos (como fenoterol, salbutamol, salmeterol).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C e 30 °C). Protegido da luz.

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.

ATROVENT solução para inalação é um líquido claro, incolor ou quase incolor com odor perceptível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia deve ser adaptada conforme as necessidades do paciente, que deve ser mantido sob supervisão médica durante o tratamento.

Aconselha-se a não exceder a dose diária recomendada durante o tratamento de manutenção ou da crise aguda.

Se o tratamento não produzir melhora significativa, ou se houver piora do paciente, deverá ser determinado um novo esquema terapêutico. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente o médico em caso de dispnéia aguda ou piora rápida da mesma.

A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se a seguinte dosagem:

Cada 1 ml (20 gotas) de ATROVENT solução para inalação contém 0,25 mg de brometo de ipratrópio, que correspondem a 0,202 mg de ipratrópio. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio

ATROVENT PROFISSIONAL

Tratamento de manutenção

- **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2 ml (40 gotas = 0,5 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
- **Crianças entre 6-12 anos**: 1,0 ml (20 gotas = 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
- **Crianças com menos de 6 anos**: 0,4-1,0 ml (8-20 gotas = 0,1 a 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.

Devido à informação limitada nesta faixa etária, ATROVENT só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão médica.

Tratamento da crise aguda

- **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2 ml (40 gotas = 0,5 mg).
- **Crianças entre 6-12 anos**: 1,0 ml (20 gotas = 0,25 mg).
- **Crianças com menos de 6 anos**: 0,4-1,0 ml (8-20 gotas = 0,1-0,25 mg).

As doses acima podem ser repetidas até que o paciente se estabilize. O intervalo entre as doses deve ser determinado pelo médico. ATROVENT pode ser administrado em associação com um beta-agonista inalatório.

Doses diárias acima de 2 mg para adultos e crianças acima de 12 anos, e 1 mg para crianças menores de 12 anos de idade, devem ser administradas sob supervisão médica.

Devido à informação limitada nesta faixa etária, ATROVENT só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão de um adulto.

Modo de usar

As instruções de uso devem ser cuidadosamente lidas para garantir o uso correto do medicamento.

O frasco de ATROVENT vem com um moderno gotejador fácil de usar: rompa o lacre da tampa e vire o frasco na posição vertical. Para começar o gotejamento bata levemente com o dedo no fundo do frasco e deixe gotejar a quantidade desejada.

A dose recomendada deve ser diluída em solução fisiológica até um volume final de 3-4 ml. A solução diluída deve ser nebulizada e inalada até ser totalmente consumida. A solução sempre deve ser diluída antes de cada utilização. Qualquer quantidade residual da solução deve ser eliminada.

A dose pode depender do modo de inalação e da qualidade da nebulização.

A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição.

ATROVENT pode ser utilizando com qualquer aparelho de nebulização comercialmente disponível. Onde houver oxigênio disponível, a solução é melhor administrada com fluxo de 6 a 8 litros/minuto.

ATROVENT solução para inalação pode ser combinado com mucolíticos como o ambroxol (MUCOSOLVAN) e a bromexina (BISOLVON) e com beta-2-agonistas como o fenoterol (BEROTEC) em solução para inalação.

ATROVENT não deve ser misturado com cromoglicato dissódico no mesmo nebulizador, pois pode ocorrer precipitação do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos dos eventos adversos listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de ATROVENT. Assim como acontece com todo inalatório, no tratamento com ATROVENT pode ocorrer sintomas de irritação local. Os eventos adversos foram identificados a partir de dados obtidos em estudos clínicos e pela farmacovigilância durante o uso após a aprovação do medicamento.

– Reações comuns (> 1/100 e <1/10): cefaleia; tontura; irritação na garganta; tosse; boca seca; náusea; distúrbios da motilidade gastrointestinal.

– Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): hipersensibilidade; reação anafilática; visão turva; midríase; aumento da pressão intra-ocular; glaucoma; dor ocular; visão de halos; hiperemia conjuntival; edema de córnea; palpitações; taquicardia supraventricular; broncoespasmo; broncoespasmo paradoxal; espasmo da laringe; edema oro-faríngeo; garganta seca; diarreia; constipação; vômito; estomatite; erupção cutânea; prurido, edema angioneurótico, retenção urinária.

– Reação rara (>1/10.000 e < 1/1.000): distúrbios na acomodação visual; fibrilação atrial; aumento da frequência cardíaca (taquicardia); urticária.

002569

ATROVENT PROFISSIONAL



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

10. SUPERDOSE

Até o momento não foram observados sintomas específicos de superdose. Em vista da ampla faixa terapêutica e da administração local de ATROVENT, não é de se esperar que ocorram sintomas anticolinérgicos de maior gravidade. Podem ocorrer manifestações sistêmicas menores da ação anticolinérgica como boca seca, distúrbios de acomodação visual e taquicardia.

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

MS-1.0367.0004

Farm. Resp.: Dimitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeccerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica.



20100518

S13-00



Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

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

Detalhe do Produto: TRAYENTA

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	25351.591275/2010-10	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	04/07/2011
Nome Comercial	TRAYENTA	Registro	103670167	Vencimento do registro	07/2026
Princípio Ativo	linagliptina			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	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 ATIVA	1036701670017	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/07/2011	36 meses
2	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1036701670025	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/07/2011	36 meses
3	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 ATIVA	1036701670033	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/07/2011	36 meses

[Voltar](#)



40 MG/G + 0,5 MG/G + 0,1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 6 G
 Não informado
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 717596/08-5 - 25351.550588/2008-54)
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0000000000 24 Meses
 40 MG/G + 0,5 MG/G + 0,1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 60 G
 Não informado
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 717596/08-5 - 25351.550588/2008-54)
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 DEXPANTENOL
 OUTROS PRODUTOS COM AÇAO NA PELE E MUCOSAS
 PANTHENOL 25351.674321/2014-08
 COMERCIAL 0000000000 24 Meses
 50 MG/G POM DERM CT BG AL X 30 G
 Não informado
 10485 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (1876 ESPECÍFICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA) - 884136/10-5 - 25351.668892/2010-26)
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 AMOXICILINA
 PENICILINA DE AMPLO ESPECTRO
 Referência - AMOXIL BD 25351.675734/2014-00
 COMERCIAL 0000000000 24 Meses
 875 MG COM REV CT BL AL AL X 14
 Não informado
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 185038/03-5 - 25351.050147/2003-42)
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0000000000 24 Meses
 875 MG COM REV CT BL AL AL X 30 (EMB FRAC)
 Não informado
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 185038/03-5 - 25351.050147/2003-42)
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 COMERCIAL 0000000000 24 Meses
 875 MG COM REV CT BL AL AL X 42 (EMB FRAC)
 Não informado
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 185038/03-5 - 25351.050147/2003-42)
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente
 HOSPITALAR 0000000000 24 Meses
 875 MG COM REV CT BL AL AL X 280 (EMB HOSP)
 Não informado
 10488 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE (155 GÊNÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 185038/03-5 - 25351.050147/2003-42)
 01 - Em desacordo com a Legislação vigente

RESOLUÇÃO - RE Nº 167, DE 22 DE JANEIRO DE 2016

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 Presidência 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 Deter as 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
 PRINCÍPIO ATIVO
 CLASS/CAT DESCRIÇÃO
 MARCA OU REFERÊNCIA NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO
 DESTINAÇÃO NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
 APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
 NOME COMERCIAL
 ASSUNTO DESCRIÇÃO
 BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA. 1.00367-8
 linagliptina
 ANTIDIABÉTICOS
 TRAYENTA 25351.591275/2010-10 07/2021
 COMERCIAL 1.0367.0167.001-7 36 Meses
 5 MG COM REV CT BL AL AL X 10
 TRAYENTA

1464 MEDICAMENTO NOVO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO
 COMERCIAL 1.0367.0167.002-5 36 Meses
 5 MG COM REV CT BL AL AL X 30
 TRAYENTA
 1464 MEDICAMENTO NOVO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO
 COMERCIAL 1.0367.0167.003-3 36 Meses
 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60
 TRAYENTA
 1464 MEDICAMENTO NOVO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO
 BRAINFARMA INDUSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A 1.05584-9
 SULFATO DE SALBUTAMOL
 BRONCODILADORES
 PULMOFLUX 25351.541786/2011-11 05/2021
 COMERCIAL 1.5584.0177.001-9 24 Meses
 0,4 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED
 PULMOFLUX
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0177.002-7 24 Meses
 0,4 MG/ML XPE CT 50 FR VD AMB X 100 ML (EMB HOSP) + 50 CP MED
 PULMOFLUX
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0177.003-5 24 Meses
 2 MG/5 ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COP MED
 PULMOFLUX
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0177.004-3 24 Meses
 2 MG/5 ML XPE CX 50 FR VD AMB X 120 ML + 50 COP MED (EMB HOSP)
 PULMOFLUX
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 CITRATO DE SILDENAFILA
 VASODILADORES
 Referência - VIAGRA 25351.545317/2011-89 04/2021
 COMERCIAL 1.5584.0145.001-4 24 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 1
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.002-2 24 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.003-0 24 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.004-9 24 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.005-7 24 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 12
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.006-5 24 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.007-3 24 Meses
 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 40 (EMB FRAC)
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.008-1 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 1
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.009-1 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.010-3 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.011-1 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO

COMERCIAL 1.5584.0145.012-1 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 12
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.013-8 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.014-6 24 Meses
 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 40 (EMB FRAC)
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.015-4 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 1
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.016-2 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.017-0 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.018-9 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.019-7 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 12
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.020-0 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.5584.0145.021-9 24 Meses
 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 40 (EMB FRAC)
 CITRATO DE SILDENAFILA
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 CRISTALIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. 1.00298-1
 ENFLURANO
 ANESTÉSICOS GERAIS VOLÁTEIS E GASOSOS
 ENFLURAN 25000.012060/95-59 04/2021
 RESTRITO A HOSPITAIS 1.0298.0157.002-1 36 Meses
 1 ML/ML SOL INAL CT FR VD AMB X 240 ML
 ENFLURAN
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 RESTRITO A HOSPITAIS 1.0298.0157.003-8 36 Meses
 1 ML/ML SOL INAL CT FR VD AMB X 100 ML
 ENFLURAN
 142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 DICLOFENACO DIETILAMÔNIO
 ANTI-INFLAMATORIOS
 Referência - CATAFLAM EMULGEL 25351.029689/00-13 03/2021
 COMERCIAL 1.0298.0266.001-4 24 Meses
 10 MG/G GEL CREM CT BG AL X 60 G
 DICLOFENACO DIETILAMÔNIO
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.0298.0266.002-2 24 Meses
 10 MG/G GEL CREM CX 25 BG AL X 60 G (EMB HOSP)
 DICLOFENACO DIETILAMÔNIO
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.0298.0266.003-0 24 Meses
 10 MG/G GEL CREM CX 50 BG AL X 60 G (EMB HOSP)
 DICLOFENACO DIETILAMÔNIO
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA
 ANTI-HISTAMÍNICOS SISTEMICOS
 Referência - Polaramine 25351.302882/2005-17 04/2021
 COMERCIAL 1.0298.0359.001-1 36 Meses
 0,4 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 120 ML + CP MED
 Maleato de Dexclorfeniramina
 143 GÊNÉRICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO
 COMERCIAL 1.0298.0359.002-8 36 Meses
 0,4 MG/ML SOL OR CX 25 FR VD AMB X 120 ML + 25 CP MED (EMB HOSP)
 Maleato de Dexclorfeniramina

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, 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 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 - 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 protocolização 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 a 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 posicionamento 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 68, de 28 de março de 2003, passa a vigorar com a seguinte alteração:

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

....." (NR)

Art. 12. Ficam revogados:

I - 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.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, 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.



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: JEQUIÊ - 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 Regulamento 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.

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: Pó 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 FARMACEUTICA 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: 2725 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, 5/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 ILACLARI 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 FARMACEUTICA 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): Pó com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: ASTELLAS PHARMA EUROPE P.A.V.
ENDEREÇO: HOGEMAAT 2, MEPPEL, 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): 3142480/19-2
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; Pó 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 FARMACEUTICOS LTDA - CNPJ: 12.424.020/0001-79 - AUTORIZ/MS: 1106472
ENDEREÇO: Av.Torquato Tapajós,17.703
MUNICÍPIO: MANAUS - UF: AM - EXPEDIENTE: 3220075/19-0
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 FARMACEUTICA 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: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00
AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 3459281/19-0
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, KPAR 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: LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ENDEREÇO: PERZONALI 47, SI-2391 PREVALE - 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): Pó

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 MAIZ NO. 49, COL. BARRIO XALCO, XOCHIMILCO, DISTRITO FEDERAL, C. P. 16090 - PAÍS: MÉXICO - CÓDIGO ÚNICO: A.1140
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.0825
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

002574



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) 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 QUIMICA 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/

002575

 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



002576



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) 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/



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](#)





TRAYENTA[®]

linagliptina

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

5 mg

002579

TRAYENTA PACIENTE



Trayenta® linagliptina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 5 mg; embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de TRAYENTA contém 5 mg de linagliptina.

Excipientes: manitol, amido pré-gelatinizado, amido, copovidona, estearato de magnésio, Opadry® rosa (hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol, óxido de ferro vermelho).

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TRAYENTA é indicado para o tratamento do diabetes mellitus do tipo 2, para melhorar o controle glicêmico (nível sanguíneo de açúcar) em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado sozinho ou associado à metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulina (com ou sem metformina), metformina mais sulfonilureias ou metformina mais inibidores de SGLT-2.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TRAYENTA atua no tratamento do diabetes mellitus do tipo 2 fazendo o pâncreas produzir maior quantidade de insulina e menor quantidade do hormônio glucagon, ajudando assim a controlar o seu nível de açúcar no sangue. TRAYENTA é um medicamento que inibe a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), responsável pela inativação dos hormônios incretínicos, como o peptídeo glucagon similar 1 (GLP-1). O GLP-1 é liberado pelo intestino após ingestão de alimentos e estimula a secreção de insulina pelo pâncreas. Assim, ao inibir a DPP-4, TRAYENTA permite que o hormônio GLP-1 atue por mais tempo, liberando insulina conforme necessidade de seu organismo.

Seu médico prescreverá TRAYENTA tanto sozinho quanto em combinação a outro antidiabético, se necessário.

É importante que você continue a seguir a dieta e/ou os exercícios indicados enquanto estiver em tratamento com TRAYENTA.

Após administração oral, com ou sem alimentos, TRAYENTA é rapidamente absorvido e chega à corrente sanguínea, atingindo o pico de maior concentração no sangue 1,5 horas após tomada da dose.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar TRAYENTA se tiver alergia à linagliptina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

TRAYENTA não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 (ou seja, se seu corpo não produz insulina) nem para o tratamento de uma condição chamada cetoacidose diabética.

Se houver suspeita de inflamação aguda do pâncreas, deve-se descontinuar o uso de TRAYENTA.

Pacientes que usaram linagliptina sozinha tiveram número de episódios de hipoglicemia (queda nos níveis de açúcar no sangue) similar a pacientes que usaram placebo.

Em estudos clínicos nos quais os pacientes usaram linagliptina associada a agentes que tem baixo risco de causar hipoglicemia (por exemplo, metformina, tiazolidinedionas), o número de episódios de hipoglicemia relatados com linagliptina foi similar ao número de episódios nos pacientes que tomaram placebo.

Insulina e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, é preciso ter cuidado ao tomar linagliptina em associação a insulina ou sulfonilureia. Pode ser necessário reduzir a dose da insulina ou da sulfonilureia.

Se houver suspeita de penfigoide bolhoso (bolhas grandes e muito firmes e que demoram muitos dias para se romper), deve-se descontinuar o uso de TRAYENTA.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

TRAYENTA PACIENTE

Gravidez e Amamentação

O uso de TRAYENTA não é recomendado durante a gravidez, por não haver estudos suficientes com essa população. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais têm mostrado excreção da linagliptina no leite. Não se sabe se TRAYENTA é excretado no leite humano. É necessário ter precaução ao administrar TRAYENTA a mulheres que estão amamentando.

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

Interações Medicamentosas

Você deve informar ao seu médico sobre todos os medicamentos que está usando. Você não deve começar a tomar nenhum medicamento sem conversar com seu médico.

Nenhuma interação clinicamente significativa que necessite ajuste de dose foi observada em diversos estudos realizados. A administração concomitante de linagliptina com vários medicamentos comumente utilizados por diabéticos e com problemas cardíacos (metformina, glibenclâmida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, dígoxina) e também com contraceptivos orais não causou efeito relevante sobre a absorção e concentração sanguínea de nenhum dos medicamentos. O ritonavir é um medicamento antirretroviral utilizado para tratamento de infecção pelo vírus HIV e é conhecido por ser um potente inibidor da isozima CYP3A4 e da glicoproteína-P (proteínas do fígado e intestino que são responsáveis por metabolizar e transportar diversas substâncias). Administração concomitante de linagliptina e ritonavir não causou alterações farmacocinéticas clinicamente relevantes, e por isso, não são esperadas interações medicamentosas com outros medicamentos que também inibem estes sistemas, e um ajuste de dose não seria requerido. A rifampicina é um medicamento antibacteriano potente indutor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4. Estudos de administração múltipla de linagliptina com rifampicina mostraram uma diminuição na concentração sanguínea de linagliptina e redução da inibição da DPP-4 em 30% nos menores níveis de concentração de linagliptina. Assim sendo, espera-se que a linagliptina em combinação com indutores fortes da glicoproteína-P seja clinicamente eficaz, embora a eficácia plena possa não ser atingida.

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de aproximadamente 30%. Como a administração concomitante de uma refeição rica em gorduras com linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a sua concentração sanguínea, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

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

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

O comprimido revestido de TRAYENTA é vermelho claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas e com o símbolo da empresa **Boehringer Ingelheim** em uma face e **D5** na outra.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O comprimido de TRAYENTA deve ser ingerido por via oral. A dose recomendada é um comprimido de 5 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção renal, disfunção hepática e idosos. A experiência com doentes com mais de 80 anos é limitada, conseqüentemente, estes doentes devem ser tratados com cuidado. Não é indicado para uso em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia nessa população.

Insulina e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, é preciso ter cuidado ao tomar linagliptina em associação a insulina ou sulfonilureia. Pode ser necessário reduzir a dose da insulina ou da sulfonilureia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

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

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A linagliptina foi estudada para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 tanto sozinha quanto em combinação a outros antidiabéticos. As reações adversas relatadas abaixo são apresentadas de acordo com a frequência. Foram reportadas reações adversas em pacientes que receberam TRAYENTA 5 mg diariamente como monoterapia ou como associação terapêutica em estudos clínicos e reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização.

- **Reações muito comuns** (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipoglicemia (queda dos níveis de açúcar no sangue), quando usada em combinação com metformina e sulfonilureia.

- **Reações comuns** (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): lipase aumentada (enzima que pode ser verificada em exame de sangue para diagnosticar alguma alteração no pâncreas), aumento de peso (quando usada em combinação com pioglitazona).

- **Reações incomuns** (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): nasofaringite (infecção de vias aéreas superiores - nariz e faringe), hipersensibilidade (alergia), tosse, pancreatite (inflamação no pâncreas), constipação (quando usada em combinação com insulina), rash (vermelhidão), amilase aumentada (enzima que pode ser verificada em exame de sangue para diagnosticar alguma alteração no pâncreas).

- **Reações raras** (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): angioedema (inchaço da língua, lábios e garganta), urticária (placas avermelhadas e elevadas na pele, geralmente com coceira), ulceração da boca (feridas na boca), penfigoide bolhoso (bolhas grandes e muito firmes e que demoram muitos dias para se romper).

- **Reações com frequência desconhecida** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): hipertrigliceridemia (aumento dos níveis de triglicérides no sangue), quando usada em combinação com sulfonilureia; hiperlipidemia (aumento dos níveis de gordura no sangue - colesterol e triglicérides), quando usada em combinação com pioglitazona.

O evento adverso mais frequentemente relatado foi a queda dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia), observada sob a combinação tripla linagliptina mais metformina mais sulfonilureia, 22,9% comparada a 14,8% de ocorrência em pacientes que usaram placebo.

Os episódios de hipoglicemia nos estudos controlados por placebo foram leves, moderados ou graves.

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, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Durante os estudos clínicos em indivíduos saudáveis, doses únicas de até 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 vezes a dose recomendada) foram bem toleradas. Não há experiência com doses acima de 600 mg em humanos.

Na eventualidade de uma superdose, você deve procurar auxílio médico imediatamente.

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.

MS – 1.0367.0167

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

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

Indústria Brasileira

TRAYENTA PACIENTE**Fabricado por:**

West-Ward Columbus Inc.

Columbus, Estados Unidos da América

Venda sob prescrição médica20190425
C19-03

002583

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
11/04/2013	0275788/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0275788/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
22/05/2014	0530611/14-6	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	21/05/2014	0403000/14-1	10143- MEDICAMENTO NOVO- Inclusão de local de embalagem primária	21/05/2014	Dizeres Legais – local de embalagem.	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
23/12/2014	1150404/14-8	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	23/12/2014	----	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	23/12/2014	Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais – Importado e embalado.	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
06/11/2015	0969749/15-7	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	06/11/2015	0969749/15-7	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	06/11/2015	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

Histórico de Alteração da Bula

12/02/2016	1261713/16-0	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	12/02/2016	1261713/16-0	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	12/02/2016	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
18/08/2016	2198275/16-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/08/2016	2198275/16-9	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/08/2016	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
19/12/2016	2618929/16-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	07/12/2016	2573750/16-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	07/12/2016	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres Legais.	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
23/01/2017	0118593/17-4	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	28/02/2014	0162796/14-1	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	26/12/2016	Para que este medicamento é indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
10/10/2018	0887461/18-5	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	01/04/2016	1454522/16-2	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	17/09/2018	Para que este medicamento é indicado?	VP	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM

002585

Histórico de Alteração da Bula

											REV CT BL AL/AL X 30
29/03/2019	0285502/19-0	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	29/03/2019	0285502/19-0	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	29/03/2019	Dizeres legais: Responsável técnico		VP		5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
03/06/2019	0492348/19-1	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	03/06/2019	0492348/19-1	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	0492348/19-1	Quais os males que este medicamento pode me causar?		VP		5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
13/06/2019	-	10451-MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	13/06/2019	-	10451- MEDICAMENTO NOVO- Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	-	Quais os males que este medicamento pode me causar?		VP		5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30



Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

002586

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

Detalhe do Produto: SELOZOK

Nome da Empresa Detentora do Registro	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	CNPJ	60.318.797/0001-80	Autorização	1.01.618-1
Processo	25000.019711/9432	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	21/11/1996
Nome Comercial	SELOZOK	Registro	116180077	Vencimento do registro	11/2026
Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL	Medicamento de referência			
Classe Terapêutica	BETABLOQUEADORES SIMPLES	ATC			BETABLOQUEADORES SIMPLES
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1161800770017	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	29/11/1999	36 meses
2	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1161800770025	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	29/11/1999	36 meses
3	200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1161800770033	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	29/11/1999	36 meses
4	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1161800770041	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
5	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 20 ATIVA	1161800770051	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
6	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1161800770068	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
7	25 MG COM REV LIB PROL CT 2 BL AL PLAS INC X 15 CANCELADA OU CADUCA	1161800770076	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
8	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1161800770084	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
9	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1161800770092	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
10	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1161800770106	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
11	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1161800770114	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
12	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1161800770122	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
13	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1161800770130	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
14	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 60 ATIVA	1161800770149	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
15	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 90 ATIVA	1161800770157	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
16	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 120 ATIVA	1161800770165	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
17	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 60 ATIVA	1161800770173	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
18	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 90 ATIVA	1161800770181	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
19	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 120 ATIVA	1161800770191	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
20	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 60 ATIVA	1161800770203	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
21	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 90 ATIVA	1161800770211	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
22	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 120 ATIVA	1161800770221	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses

Voltar

002587

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: SELOZOK

Nome da Empresa Detentora do Registro	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	CNPJ	60.318.797/0001-00	Autorização	1.01.618-1
Processo	25000.019711/9432	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	21/11/1996
Nome Comercial	SELOZOK	Registro	116180077	Vencimento do registro	11/2026
Princípio Ativo	SUCCINATO DE METOPROLOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	BETABLOQUEADORES SIMPLES			ATC	BETABLOQUEADORES SIMPLES
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1161800770017	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	29/11/1999	36 meses
2	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1161800770025	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	29/11/1999	36 meses
3	200 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1161800770033	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	29/11/1999	36 meses
4	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1161800770041	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
5	25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 20 ATIVA	1161800770051	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
6	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1161800770068	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
7	25 MG COM REV LIB PROL CT 2 BL AL PLAS INC X 15 CANCELADA OU CADUCA	1161800770076	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
8	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1161800770084	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/02/2001	36 meses
9	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1161800770092	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
10	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1161800770106	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
11	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1161800770114	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
12	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1161800770122	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
13	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1161800770130	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
14	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 60 ATIVA	1161800770149	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses

15	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 90 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770157	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
16	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 120 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770165	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
17	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 60 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770173	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
18	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 90 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770181	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
19	50 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 120 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770191	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
20	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 60 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770203	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
21	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 90 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770211	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses
22	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS INC X 120 <input type="checkbox"/> ATIVA	1161800770221	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	21/11/1996	36 meses

**RESOLUÇÃO-RE Nº 3.009, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2016**

A Gerente-Geral de Alimentos no uso da atribuição que lhe fora conferida pelo art. 1º, I da Portaria nº 919, de 15 de abril de 2016, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61 de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Indeferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos conforme relação anexa.

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

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA
ANEXO

1461716 Relatório de Conferência de Alimentos. Publicação nr.:
NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/CADASTRO
NOME DO PRODUTO
NUMERO DO PROCESSO NUMERO DE REGISTRO
EMBALAGEM VALIDADE PRODUTO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO VALIDADE REGISTRO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETIÇÃO

C R VERTUAN INDÚSTRIA DE PRODUTOS NATURAIS
E NUTRACÊUTICOS - ME 6.02234-1
GÃ/PR OLEO DE SACHA INCHI EM CÁPSULAS MARIN-
NACIONAL

25351.914249/2016-52 000000000
CELULOSICA 24 Meses
PLASTICA 24 Meses
METALICA 24 Meses
VIDRO 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES
UNILIFE / BIKOSHER / LOZALI / LABORUM
PFLANTZEN / PHYSICALS / BODYVA / EVERLIFE
NUTRIMESA / FITOS / FLORAVITA / ECONUTRI
BIOVITTY / SEMPREDOM / NATURAL FLORA
4034 Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes -
Em desacordo com a Legislação vigente

MEDNUTRITION INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E ALI-
MENTICIA LTDA - ME 6.07059-0
MÓDULO DE PROTEÍNA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
OU ORAL À BASE
DE COLÁGENO HIDROLISADO APARECIDA DE GOIÁ-
NIA/GO

25351.122058/2014-33 000000000
METALICA 24 Meses
PLASTICA 24 Meses
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
COLÁGENO HIDROLISADO / COL-FIRME / COL-FIT /
FIRME-COL
FIT-COL / GOLD COLÁGENO HIDROLISADO / QU-
LITY COLÁGENO HIDROLISADO
TAK COLÁGENO HIDROLISADO / SLIMED / LIFE-
NESS COLÁGENO HIDROLISADO
4033 Registro de Alimentos para Nutrição Enteral - NA-
CIONAL

Em desacordo com a Legislação vigente
POLECTAR ENTERPRISE INTERNACIONAL LTDA
ME 6.07005-2

ÓLEO DE GROSELHA NEGRA E LUTEÍNA COM VI-
TAMINA E E MINERAIS
EM CÁPSULA SÃO PAULO/SP
25351.460967/2013-52 000000000
CELULOSICA 24 Meses
METALICA 24 Meses
PLASTICA 24 Meses
ALIMENTOS C/ALEGAÇÕES DE PROPRIEDADES
FUNCIONAL E OU DE SAUDE
GOJIHAIR / GOJI VIDA / GOJI HAIR
457 Inclusão de Marca
Em desacordo com a Legislação vigente

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
6.06325-1

LACTULOSE SABOR AMEIXA BRASÍLIA/DF
25351.608691/2013-33 6.6325.0020.001-6
PLASTICA 24 Meses
ALIMENTOS C/ALEGAÇÕES DE PROPRIEDADES
FUNCIONAL E OU DE SAUDE
COLACT / SIDNEY OLIVEIRA
456 Alteração de Rotulagem
Em desacordo com a Legislação vigente

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.010, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2016

A Gerente-Geral de Alimentos no uso da atribuição que lhe fora conferida pelo art. 1º, I da Portaria nº 919, de 15 de abril de 2016, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61 de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos conforme relação anexa.

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

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA
ANEXO

1461816 Relatório de Conferência de Alimentos. Publicação nr.:

NOME DA EMPRESA CADASTRO
NOME DO PRODUTO
NUMERO DO PROCESSO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETIÇÃO

BASE S/A 4.01312-8
ÓLEO DE PEIXE, MARCAS PRONOVAPURE TG E PRO-
NOVAPURE TG EU
25351.755882/2015-27
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES
PRONOVAPURE TG / PRONOVAPURE TG EU
404 Avaliação de Novos Alimentos ou Novos Ingredientes

LABORATORIOS PFIZER LTDA, 6.07309-3
SUPLEMENTO DE VITAMINAS E MINERAIS (MARCA
CENTRUM VITAMINTS)
25351.093879/2016-53
SUPLEMENTO VITAMINICO E OU MINERAL
CENTRUM VITAMINTS
403 Avaliação de Alimentos com Alegações de Propriedades
Funcional e ou de Saúde

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.011, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2016

A Gerente-Geral de Alimentos no uso da atribuição que lhe fora conferida pelo art. 1º, I da Portaria nº 919, de 15 de abril de 2016, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61 de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Indeferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos conforme relação anexa.

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

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA
ANEXO

1461916 Relatório de Conferência de Alimentos. Publicação nr.:

NOME DA EMPRESA CADASTRO
NOME DO PRODUTO
NUMERO DO PROCESSO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETIÇÃO

AMWAY DO BRASIL LIMITADA 6.02001-6
SUPLEMENTO DE FERRO, ACIDO FOLICO E VITA-
MINA C EM TABLETE
25351.116019/2016-21
SUPLEMENTO VITAMINICO E OU MINERAL
NUTRILITE TRI-IRON FOLIC
403 Avaliação de Alimentos com Alegações de Propriedades
Funcional e ou de Saúde
Em desacordo com a Legislação vigente

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.027, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2016

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 921, de 15 de abril de 2016, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

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

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

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6.360, de 1976.

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

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_medicao.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.

PATRICIA FERRARI ANDREOTTI

ANEXO

Empresa	Processo	Marca	Expediente	Vencimento do registro
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	25351212403200644	Talerc	1636070162	11/2021
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	25351371243200593	Factive	1636124165	11/2021
ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	2599100022780	Anestésico Oculum	0337553146	04/2020
ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	2599200453373	GENTAMICINA	0703584125	07/2018
ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	2599100375180	Ambril Oculum	0519251140	05/2020
APSEN FARMACÊUTICA S.A	2599201561274	Clarexsel	0184921152	02/2019
ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	25000009279653	Miosan	1596218161	11/2021
ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	25000019719432	Selozok	1438016161	11/2021
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	25351565523201193	Neodox	0082091151	09/2020
EMS S/A	2500102002084	Apeylin BC	0172770152	09/2020
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A	253510317030158	acelcistema	1585122162	11/2021
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A	2599200807975	Dexalgen	1585117166	11/2021

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 10102016111400033

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 2001 e 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.



Table with columns for company name, CNPJ, and product details. Includes entries for FARMÁCIA E LABORATÓRIO HOMEOPÁTICO ALMEIDA PRA-DO LTDA and COMPLEXO SENNA ALMEIDA PRADO Nº 46.

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.029, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2016

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 921, de 15 de abril de 2016, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

PATRICIA FERRARI ANDREOTTI

ANEXO

Table with columns for RAZÃO SOCIAL DA EMPRESA SOLICITANTE / CNPJ, DENOMINAÇÃO DA EMPRESA INSPECIONADA/CERTIFICADA, and EXPEDIENTE.

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.030, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2016

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 921, de 15 de abril de 2016, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

PATRICIA FERRARI ANDREOTTI

ANEXO

Table with columns for NOME DA EMPRESA CNPJ, PRINCÍPIO(S) ATIVO(S), NOME DO MEDICAMENTO, and VENCIMENTO DO REGISTRO. Includes entries for CICLOSPORINA and DIENOGESTE.

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, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve, 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 da 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 - 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 protocolização 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 posicionamento 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 68, de 28 de março de 2003, passa a vigorar com a seguinte alteração:

1. Art. 12.
1. os momentos da solicitação de registro ou isenção de registro de produtos na ANVISA;

....." (NR)

Art. 12. Ficam revogados:

V - os arts. 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://formsus.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, Dossimétricos 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.



ENDEREÇO: AVENIDA ALEXANDRINO DE ALENCAR, Nº 906-A
MUNICÍPIO: NATAL - UF: RN - EXPEDIENTE: 0930933/13-1
ASSUNTO: 770 - MEDICAMENTOS - (Certificação de Boas Práticas) de DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM do produto
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: Em atendimento ao § 2º do Art. 7º da RDC nº 39/2013.

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.471, DE 15 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 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.

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG
ENDEREÇO: EISENBANSTRASSE 2 - 4, 88085 LANGENARGEN - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0626
EMPRESA SOLICITANTE: SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA - CNPJ: 31.731.807/0001-28
AUTORIZ/MS: 1193611 - EXPEDIENTE(S): 1480469/20-3
ASSUNTO: 7326 - MEDICAMENTOS - (Certificação de BPF) de INDÚSTRIA INTERNACIONAL DE PRODUTOS ESTÉREIS exceto MERCOSUL
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: Em desacordo com o art. 3º da RDC nº 25/2011: ausência de revisão periódica do produto Lumasiran, tampouco apresentou justificativa para sua ausência.

EMPRESA FABRICANTE: MEDREICH LIMITED - UNIT 7
ENDEREÇO: SY. NO. 11,12,13,14 AND 15, POOJARAMANAHALLI VILLAGE, BANGALORE DISTRICT - 562114 - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.1374
EMPRESA SOLICITANTE: ZALIKA FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 29.536.205/0001-78
AUTORIZ/MS: 1185754 - EXPEDIENTE(S): 0780999/19-9
ASSUNTO: 769 - MEDICAMENTOS - (Certificação de BPF) de INDÚSTRIA INTERNACIONAL DE SÓLIDOS NÃO ESTÉREIS, exceto MERCOSUL
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: Em atendimento ao art. 6º da RDC nº 39/2013, não cumpriu as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos em relação aos seguintes dispositivos normativos: art.172, art. 147, art. 169, art. 189, art. 52, art. 12, art. 53, art. 15, art. 127, art. 126, art. 42 e art. 303, todos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019.

EMPRESA: CARMEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS DE HIGIENE E LIMPEZA LTDA. - CNPJ: 18.741.907/0001-77 - AUTORIZ/MS: 1184225
ENDEREÇO: Rodovia Dom Gabriel Paulino Bueno Couto (SP-300), 73 - Km 87
MUNICÍPIO: CABREÚVA - UF: SP - EXPEDIENTE: 0574611/19-6
ASSUNTO: 7328 - MEDICAMENTOS - (Certificação de BPF) de INDÚSTRIA NACIONAL DE SEMISÓLIDOS NÃO ESTÉREIS.
MOTIVO DE INDEFERIMENTO: A empresa não possui Condições Técnico-Operacionais (CTO) para a fabricação de Medicamentos.

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.472, DE 15 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 a necessidade de atualização na Certificação de Boas Práticas de Fabricação, prevista no art. 12, caput da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016, resolve:

Art. 1º Alterar a empresa solicitante na certificação da empresa EXCELLA GMBH & CO. KG, publicada pela Resolução-RE nº 518, de 28 de fevereiro de 2019, no Diário Oficial da União nº 44, de 6 de março de 2019, Seção 1, pág. 81, e em suplemento da Seção 1, págs. 44 e 45, DE COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA, CNPJ: 53.452.157/0001-14, Autorização de Funcionamento: 1051895; PARA BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA., CNPJ: 08.000.360/0001-34, Autorização de Funcionamento: 1073334, conforme expedientes nº 2233223/17-5 e 2105767/20-6.

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

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.473, DE 15 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 dispostos no art. 43, da Resolução de Diretoria Colegiada - 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: MSD INTERNATIONAL GMBH (PUERTO RICO BRANCH) LLC
ENDEREÇO: ROAD 183, PRIDCO INDUSTRIAL PARK, LAS PIEDRAS, PUERTO RICO 00771 - PAÍS: PORTO RICO - CÓDIGO ÚNICO: A.0566
EMPRESA SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 45.987.013/0001-34
AUTORIZ/MS: 1000290 - EXPEDIENTE(S): 3332654/19-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel): Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
ENDEREÇO: SURVEY 214, PLOT NO. 20, G.I.A. - PHASE II, PIPARIA, SILVASSA 396 230, U.T. OF DADRA & NAGAR HAVELI - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0602
EMPRESA SOLICITANTE: SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 05.035.244/0001-23
AUTORIZ/MS: 1046820 - EXPEDIENTE(S): 0301170/20-7
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA: MYLAN LABORATORIOS LTDA - CNPJ: 11.643.096/0001-22 - AUTORIZ/MS: 1088307
ENDEREÇO: ESTRADA DOUTOR LOURIVAL MARTINS BEDA, 1118
MUNICÍPIO: CAMPOS DOS GOYTAÇAZES - UF: RJ - EXPEDIENTE: 0115841/20-2
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.474, DE 15 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 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 SUED OFFSHORE LTDA - CNPJ: 10.589.940/0001-11 - AUTORIZ/MS: 1080243 - AE: 1224988
ENDEREÇO: RUA JOSÉ CIRIAC JUNIOR, Nº 68
MUNICÍPIO: MACAÉ - RJ - EXPEDIENTE: 0758686/15-8
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

EMPRESA: MC MEDICAL PRODUTOS MEDICO HOSPITALARES EIRELI ME - CNPJ: 27.330.244/0001-99 - AUTORIZ/MS: 1169401 - AE: 1170539
ENDEREÇO: Avenida RONDONIA
MUNICÍPIO: UMUARAMA - UF: PR - EXPEDIENTE: 1996054/19-8
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

EMPRESA: CHEMICALTECH IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO E COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS, FARMACÉUTICOS E HOSPITALARES LTDA - CNPJ: 03.959.540/0001-95 - AUTORIZ/MS: 1049324 - AE: 1157941
ENDEREÇO: SIA/SUL TRECHO 3, LOTES 625/695, BLOCO A, SALAS 113 E 115
MUNICÍPIO: BRASÍLIA - UF: DF - EXPEDIENTE: 0718325/17-9
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos.

EMPRESA: BIOMINAS DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS E HOSPITALARES LTDA - CNPJ: 32.538.029/0001-18 - AUTORIZ/MS: 1186871
ENDEREÇO: Rua Nossa Senhora de Fátima, 2444 Letra B
MUNICÍPIO: VESPASIANO - UF: MG - EXPEDIENTE: 2521768/19-7
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

EMPRESA: HEEL DO BRASIL BIOMÉDICA LTDA - CNPJ: 05.994.539/0001-27 - AUTORIZ/MS: 1061982
ENDEREÇO: AV SANTOS DUMONT, 1100 3ª ANDAR SALA ADMH01, LAB H02, LAB H03 E H05
MUNICÍPIO: COLOMBO - UF: PR - EXPEDIENTE: 0462724/19-5
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

EMPRESA: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A - CNPJ: 33.009.945/0002-04 - AUTORIZ/MS: 1001004 - AE: 1216107
ENDEREÇO: RODOVIA BR 153, KM 42 - Parte C
MUNICÍPIO: ANAPOLIS - UF: GO - EXPEDIENTE: 3044008/19-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM: Medicamentos

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.475, DE 15 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 da sua publicação.

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

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

ANEXO

EMPRESA: Air Líquide Brasil LTDA - CNPJ: 00.331.788/0030-53 - AUTORIZ/MS: 2200003
ENDEREÇO: AV JOAO PINHEIRO N 3515
MUNICÍPIO: POÇOS DE CALDAS - UF: MG - EXPEDIENTE: 0190427/20-5
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Gases Medicinais (Embalagem primária): Gases Medicinais

EMPRESA: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 19.570.720/0001-10 - AUTORIZ/MS: 1013430
ENDEREÇO: ROD BR. 262 KM 12,3
MUNICÍPIO: SABARÁ - UF: MG - EXPEDIENTE: 3469315/19-1
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Semissólidos não estéreis: Cremes; Géis; Pomadas

EMPRESA FABRICANTE: AVARA AIKEN PHARMACEUTICAL SERVICES, INC.
ENDEREÇO: 65 WINDHAM BOULEVARD, AIKEN, SOUTH CAROLINA (SC) 29805 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0900
EMPRESA SOLICITANTE: MAPPEL INDÚSTRIA DE EMBALAGENS S.A. - CNPJ: 01.233.103/0001-64
AUTORIZ/MS: 1034806 - EXPEDIENTE(S): 3480850/19-7
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel): Pastilhas

EMPRESA FABRICANTE: JUBILANT HOLLISTERSTIER LLC
ENDEREÇO: 3525 NORTH REGAL STREET, SPOKANE, WASHINGTON 99207 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0302
EMPRESA SOLICITANTE: UNITED MEDICAL LTDA - CNPJ: 68.949.239/0001-46
AUTORIZ/MS: 1025762 - EXPEDIENTE(S): 0152634/20-7
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel): Pós Liofilizados

EMPRESA: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 19.570.720/0001-10 - AUTORIZ/MS: 1013430
ENDEREÇO: ROD BR. 262 KM 12,3
MUNICÍPIO: SABARÁ - UF: MG - EXPEDIENTE: 3469317/19-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis: Emulsões; Soluções; Suspensões; Xaropes

EMPRESA: JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 51.780.468/0002-68 - AUTORIZ/MS:
ENDEREÇO: RODOVIA PRESIDENTE DUTRA, KM 154, S/N
MUNICÍPIO: SÃO JOSÉ DOS CAMPOS - UF: SP - EXPEDIENTE: 0488842/20-4
CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)



EMPRESA: **ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA** - CNPJ: 60.318.797/0001-00 - AUTORIZ/MS: 1016181
 ENDEREÇO: RODOVIA RAPOSO TAVARES, KM 26,9
 MUNICÍPIO: COTIA - UF: SP - EXPEDIENTE: 3469299/19-6
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária): Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA: Air Líquide Brasil LTDA - CNPJ: 00.331.788/0057-73 - AUTORIZ/MS: 2200003
 ENDEREÇO: ST STRC, Trecho 2, Conjunto F, Lote 3
 MUNICÍPIO: BRASÍLIA - UF: DF - EXPEDIENTE: 3546488/19-9
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Gases Medicinais (Embalagem primária); Gases Medicinais

EMPRESA: Laboratórios Bagó do Brasil S/A - CNPJ: 04.748.181/0009-47 - AUTORIZ/MS: 1056264
 ENDEREÇO: Rodovia ES 357 s/n Km 66
 MUNICÍPIO: COLATINA - UF: ES - EXPEDIENTE: 0478111/19-2
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)
 Produtos estéreis (Penicilínicos) (Embalagem secundária)

EMPRESA: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 19.570.720/0001-10 - AUTORIZ/MS: 1013430
 ENDEREÇO: ROD BR. 262 KM 12,3
 MUNICÍPIO: SABARÁ - UF: MG - EXPEDIENTE: 3469302/19-7
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis; Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA: CHIESI FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 61.363.032/0001-46 - AUTORIZ/MS: 1000580
 ENDEREÇO: R DR GIACOMO CHIESI 151 KM 39,2 EST ROMEIROS
 MUNICÍPIO: SANTANA DE PARNAÍBA - UF: SP - EXPEDIENTE: 3198395/19-4
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis; Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Efervescentes; Comprimidos Revestidos; Pós

EMPRESA: CHIESI FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 61.363.032/0001-46 - AUTORIZ/MS: 1000580
 ENDEREÇO: R DR GIACOMO CHIESI 151 KM 39,2 EST ROMEIROS
 MUNICÍPIO: SANTANA DE PARNAÍBA - UF: SP - EXPEDIENTE: 3198393/19-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Embalagem secundária)

EMPRESA FABRICANTE: OCTAPHARMA SAS
 ENDEREÇO: 72 RUE DU MARECHAL FOCH, 67380 LINGOLSHEIM - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0457
 EMPRESA SOLICITANTE: OCTAPHARMA BRASIL LTDA - CNPJ: 02.552.927/0001-60
 AUTORIZ/MS: 1039712 - EXPEDIENTE(S): 3482886/19-9
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel); Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Grande Volume com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
 ENDEREÇO: 180 RUE JEAN JAURES 94702 - MAISONS ALFORT - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0554
 EMPRESA SOLICITANTE: SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 10.588.595/0010-92
 AUTORIZ/MS: 1083267 - EXPEDIENTE(S): 3044010/19-5
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: EGIS PHARMACEUTICALS PLC - SITE 2
 ENDEREÇO: BOKÉNYFÖLDI ÚT 118-120, BUDAPEST, 1165 - PAÍS: HUNGRIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0976
 EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA - CNPJ: 42.374.207/0001-76
 AUTORIZ/MS: 1012787 - EXPEDIENTE(S): 0301133/20-4
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis; Cápsulas

EMPRESA FABRICANTE: BALKANPHARMA-DUPNITSA AD
 ENDEREÇO: 3 SAMOKOVSKO SHOSSE STREET, DUPNITSA, 2600 - PAÍS: BULGÁRIA - CÓDIGO ÚNICO: A.1017
 EMPRESA SOLICITANTE: BIOLAB FARMA GENERICOS LTDA - CNPJ: 33.150.764/0001-12
 AUTORIZ/MS: 1004929 - EXPEDIENTE(S): 0215088/20-4
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária; Embalagem secundária); Cápsulas; Comprimidos

EMPRESA FABRICANTE: PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
 ENDEREÇO: SITE AQUITAINE PHARM INTERNATIONAL 2, 50 CHEMIN DE MAZEROLLES, IDRON, 64320 - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0906
 EMPRESA SOLICITANTE: MERCK S/A - CNPJ: 33.069.212/0001-84
 AUTORIZ/MS: 1000898 - EXPEDIENTE(S): 1232711/20-9
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis (Granel); Pós Liofilizados

EMPRESA: Laboratórios Bagó do Brasil S/A - CNPJ: 04.748.181/0009-47 - AUTORIZ/MS: 1056264
 ENDEREÇO: Rodovia ES 357 s/n Km 66
 MUNICÍPIO: COLATINA - UF: ES - EXPEDIENTE: 0478114/19-7
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis (Cefalosporínicos) (Embalagem secundária)

EMPRESA: JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 51.780.468/0002-68 - AUTORIZ/MS:
 ENDEREÇO: RODOVIA PRESIDENTE DUTRA, KM 154, S/N
 MUNICÍPIO: SÃO JOSÉ DOS CAMPOS - UF: SP - EXPEDIENTE: 0488837/20-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis; Soluções; Suspensões; Xaropes

EMPRESA: ALTHAIA S.A. INDÚSTRIA FARMACÉUTICA - CNPJ: 48.344.725/0001-23 - AUTORIZ/MS: 1035175
 ENDEREÇO: AV ENGENHEIRO HEITOR ANTONIO EIRAS GARCIA, 2755
 MUNICÍPIO: SÃO PAULO - UF: SP - EXPEDIENTE: 3445029/19-9
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis; Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos; Granulados; Pastilhas; Pós

EMPRESA: CHIESI FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 61.363.032/0001-46 - AUTORIZ/MS: 1000580
 ENDEREÇO: R DR GIACOMO CHIESI 151 KM 39,2 EST ROMEIROS
 MUNICÍPIO: SANTANA DE PARNAÍBA - UF: SP - EXPEDIENTE: 3198392/19-5
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis; Soluções; Soluções Aerosóis; Suspensões; Suspensões Aerosóis

EMPRESA FABRICANTE: PATHEON INC.
 ENDEREÇO: 2100 SYNTAX COURT, MISSISSAUGA, ONTÁRIO L5N 7K9 - PAÍS: CANADÁ - CÓDIGO ÚNICO: A.0475
 EMPRESA SOLICITANTE: ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA - CNPJ: 07.768.134/0001-04

AUTORIZ/MS: 1077171 - EXPEDIENTE(S): 1947877/20-8
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel); Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: EISAI CO., LTD., KAWASHIMA PLANT
 ENDEREÇO: 1, KAWASHIMATAKEHAYA-MACHI, KAKAMIGAHARA-SHI, Gifu-KEN, JAPAN - PAÍS: JAPÃO - CÓDIGO ÚNICO: A.1128
 EMPRESA SOLICITANTE: EISAI LABORATÓRIOS LTDA - CNPJ: 08.416.362/0001-70
 AUTORIZ/MS: 1073104 - EXPEDIENTE(S): 1205033/18-4
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel); Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: BIPSO GMBH
 ENDEREÇO: ROBERT-GERWIG-STR. 4, 78224 SINGEN - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0921
 EMPRESA SOLICITANTE: Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda - CNPJ: 10.742.412/0004-01
 AUTORIZ/MS: 1080379 - EXPEDIENTE(S): 0339062/20-7
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA: Laboratórios Bagó do Brasil S/A - CNPJ: 04.748.181/0009-47 - AUTORIZ/MS: 1056264
 ENDEREÇO: Rodovia ES 357 s/n Km 66
 MUNICÍPIO: COLATINA - UF: ES - EXPEDIENTE: 0478096/19-5
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis; Cápsulas
 Sólidos não estéreis (Penicilínicos) (Embalagem secundária)
 Sólidos não estéreis (Embalagem secundária)
 Sólidos não estéreis (Cefalosporínicos) (Embalagem secundária)

EMPRESA: HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 19.570.720/0001-10 - AUTORIZ/MS: 1013430
 ENDEREÇO: ROD BR. 262 KM 12,3
 MUNICÍPIO: SABARÁ - UF: MG - EXPEDIENTE: 3469311/19-6
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis; Soluções Parenterais de Grande Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA: GREENPHARMA QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 33.408.105/0001-33 - AUTORIZ/MS: 1020190
 ENDEREÇO: VPR3 QUADRA 2A, MÓDULOS 32/35
 MUNICÍPIO: ANÁPOLIS - UF: GO - EXPEDIENTE: 3411943/19-0
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Líquidos não estéreis; Soluções; Suspensões
 Semissólidos não estéreis; Cremes; Pastas; Pomadas
 Sólidos não estéreis; Cápsulas; Comprimidos; Comprimidos Revestidos
 Sólidos não estéreis (Cefalosporínicos); Pós
 Produtos estéreis; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA FABRICANTE: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.
 ENDEREÇO: RUE DE L'INSTITUT, 89, 1330, RIXENSART - PAÍS: BÉLGICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0271
 EMPRESA SOLICITANTE: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - CNPJ: 33.781.055/0001-35
 AUTORIZ/MS: 1010633 - EXPEDIENTE(S): 3544147/19-0
 Produtos estéreis (Embalagem primária); Suspensões com Preparação Asséptica
 Produtos estéreis (Granel); Pós Liofilizados

EMPRESA FABRICANTE: HAUPT PHARMA WULFING GMBH
 ENDEREÇO: BETHELNER LANDSTRASSE 18, 31028 GRONAU, LEINE. - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0298
 EMPRESA SOLICITANTE: BAYER S.A. - CNPJ: 18.459.628/0001-15
 AUTORIZ/MS: 1070568 - EXPEDIENTE(S): 0238776/20-4
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel); Comprimidos

EMPRESA FABRICANTE: CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH
 ENDEREÇO: GAMMELSBACHER STRASSE 2, 69412 EBERBACH - PAÍS: ALEMANHA - CÓDIGO ÚNICO: A.0518
 EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS PIERRE FABRE DO BRASIL LTDA - CNPJ: 33.051.491/0001-59
 AUTORIZ/MS: 1001629 - EXPEDIENTE(S): 0078337/20-8
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Citotóxicos) (Granel); Cápsulas Moles

EMPRESA FABRICANTE: PATHEON INC.
 ENDEREÇO: 111 CONSUMERS DRIVE, WHITBY, ONTARIO L1N - S2S - PAÍS: CANADÁ - CÓDIGO ÚNICO: A.0475
 EMPRESA SOLICITANTE: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 18.774.815/0001-93
 AUTORIZ/MS: 1102440 - EXPEDIENTE(S): 1554295/20-3
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis; Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: IMMACULE LIFESCIENCES PVT. LTD.
 ENDEREÇO: VILL. THANHEWAL, RD PAR ROAD, NALAGARH, DISTT SOLAN H.P., INDIA - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.1226
 EMPRESA SOLICITANTE: DR. REDDYS FARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA - CNPJ: 03.978.166/0001-75
 AUTORIZ/MS: 1051431 - EXPEDIENTE(S): 3448291/19-6
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis; Pós Liofilizados; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: PATHEON INC.
 ENDEREÇO: 2100 SYNTAX COURT, MISSISSAUGA, ONTÁRIO L5N 7K9 - PAÍS: CANADÁ - CÓDIGO ÚNICO: A.0475
 EMPRESA SOLICITANTE: JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 51.780.468/0001-87
 AUTORIZ/MS: 1012361 - EXPEDIENTE(S): 2190549/19-1
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Embalagem primária, Granel); Comprimidos; Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: NOVARTIS PHARMA STEIN AG
 ENDEREÇO: SCHAFFHAUSERSTRASSE, CH-4332 STEIN - PAÍS: SUÍÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.0433
 EMPRESA SOLICITANTE: SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 61.286.647/0001-16
 AUTORIZ/MS: 1000472 - EXPEDIENTE(S): 1480507/20-2
 CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Sólidos não estéreis (Granel); Comprimidos Revestidos



ÁREA: PAF

ATIVIDADE: prestação de serviço de Limpeza e recolhimento de resíduos resultantes do tratamento de águas servidas e dejetos e terminais portuários e aeroportuários de viajantes e de cargas, postos de fronteiras e terminais alfandegados de uso público

EMPRESA: PRO-AMBIENTAL TECNOLOGIA LTDA.

ENDEREÇO: RODOVIA FERNÃO DIAS KM 702

BAIRRO: ENGENHO DA SERRA

CIDADE: LAVRAS

UF: MG

CEP: 37.200-000

CNPJ: 06.030.279/0001-32

PROCESSO Nº: 25761.735487/2019-82 (EXP: 3524302/19-3)

AUTORIZ/MS: 9.09065-7

ÁREA: PAF

ATIVIDADE: prestação de serviço de Segregação, coleta, acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final de resíduos sólidos resultantes de veículos terrestres em trânsito por estações e passagens de fronteiras, embarcações, aeronaves, terminais portuários e aeroportuários de viajantes de cargas, postos de fronteira e terminais alfandegados de uso público.

EMPRESA: UBA TAMBORES LTDA

ENDEREÇO: RUA OURO PRETO, 485

BAIRRO: SANTA LUZIA

CIDADE: UBÁ

UF: MG

CEP: 36.500-001

CNPJ: 22.310.684/0001-60

PROCESSO Nº: 25761.171099/2020-02 (EXP: 0740719/20-0)

AUTORIZ/MS: 9.09147-1

ÁREA: PAF

ATIVIDADE: prestação de serviço de Segregação, coleta, acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final de resíduos sólidos resultantes de veículos terrestres em trânsito por estações e passagens de fronteiras, embarcações, aeronaves, terminais portuários e aeroportuários de viajantes de cargas, postos de fronteira e terminais alfandegados de uso público

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.059, DE 9 DE ABRIL DE 2020

A Gerente-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados Substituta, no uso das atribuições que lhe confere o art. 54, I, § 1º do Regimento Interno 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 345, de 16 de dezembro de 2002, resolve:

Art. 1º Conceder alteração de endereço na Autorização de Funcionamento de Empresas Prestadoras de Serviços de Interesse da Saúde Pública em conformidade com o disposto no anexo.

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

GLÁUCIA RIBEIRO LIMA

ANEXO

EMPRESA: IMUNE DEDETIZADORA EIRELI

ENDEREÇO: RUA 8 CHÁCARA 11A LOTE 03 Loja 02

BAIRRO: Vila São José/Vicente Pires

MUNICÍPIO: Brasília

UF: DF

CEP: 72.003-445

CNPJ: 18.576.477/0001-85

PROCESSO: 25351.044601/2017-79 (EXP: 0131677/17-0)

AUTORIZ/MS: 9.07851-9

ÁREA: PAF

Atividade: Prestação de Serviço de Desinsetização ou desratização em veículos terrestres em trânsito por postos de fronteira, embarcações, aeronaves, terminais aquaviários, portos organizados, aeroportos, postos de fronteiras e recintos alfandegados.

4ª DIRETORIA

GERÊNCIA-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.022, DE 8 DE ABRIL 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 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: FERRING LÉCIVA A.S.

ENDEREÇO: K RYBNÍK 475, 252 42, JESENICE U PRAHY - PAÍS: TCHÉCA, REPÚBLICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0229

EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIOS FERRING LTDA - CNPJ: 74.232.034/0001-48

AUTORIZ/MS: 1028762 - EXPEDIENTE(S): 2554226/19-9

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

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.023, DE 8 DE ABRIL 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 da sua publicação.

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

RONALDO LUCIO PONCIANO GOMES

ANEXO

EMPRESA FABRICANTE: GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.

ENDEREÇO: PLOT Nº. E-37/39, MIDC, SATPUR, NASIK 422 007 - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0282

EMPRESA SOLICITANTE: GLENMARK FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 44.363.661/0001-57

AUTORIZ/MS: 1010130 - EXPEDIENTE(S): 2265143/19-7

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

EMPRESA FABRICANTE: KNOLL LLC

ENDEREÇO: ROAD 144, KM. 2.6, JAYUYA - PAÍS: PORTO RICO - CÓDIGO ÚNICO: A.0007

EMPRESA SOLICITANTE: ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - CNPJ: 56.998.701/0001-16

AUTORIZ/MS: 1005531 - EXPEDIENTE(S): 2255771/19-5

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

EMPRESA FABRICANTE: ASTRAZENEC A B

ENDEREÇO: GÄRTUNAVÄGEN, SÖDERTÄLJE, 151 85 - PAÍS: SUÉCIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0046

EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENEC DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00

AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 2513969/19-0

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

Sólidos não estéreis: Cápsulas; Comprimidos Revestidos

EMPRESA FABRICANTE: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.

ENDEREÇO: STRADA PROVINCIALE ASOLANA Nº 90 (LOC. SAN POLO), 43056 TORRILE (PR) - PAÍS: ITÁLIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0276

EMPRESA SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - CNPJ: 33.247.743/0001-10

AUTORIZ/MS: 1001071 - EXPEDIENTE(S): 1829169/19-4

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

EMPRESA FABRICANTE: ASTRAZENEC A B

ENDEREÇO: FORSKARGATAN 18, SE-151 85 SÖDERTÄLJE - PAÍS: SUÉCIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0047

EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENEC DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00

AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 2513932/19-1

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

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 FABRICANTE: ASTRAZENEC A B

ENDEREÇO: FORSKARGATAN 18, SE-151 85 SÖDERTÄLJE - PAÍS: SUÉCIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0047

EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENEC DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00

AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 2513952/19-5

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Pós Liofilizados; Suspensões com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: ASTRAZENEC A B

ENDEREÇO: GÄRTUNAVÄGEN, SÖDERTÄLJE, 151 85 - PAÍS: SUÉCIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0046

EMPRESA SOLICITANTE: ASTRAZENEC DO BRASIL LTDA - CNPJ: 60.318.797/0001-00

AUTORIZ/MS: 1016181 - EXPEDIENTE(S): 2513945/19-2

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

EMPRESA FABRICANTE: GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD.

ENDEREÇO: PLOT Nº. E-37/39, MIDC, SATPUR, NASIK 422 007 - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0282

EMPRESA SOLICITANTE: GLENMARK FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 44.363.661/0001-57

AUTORIZ/MS: 1010130 - EXPEDIENTE(S): 2265143/19-4

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

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 FABRICANTE: GENENTECH, INC.

ENDEREÇO: 1 DNA WAY, SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080 - PAÍS: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0246

EMPRESA SOLICITANTE: Instituto de Tecnologia do Paraná - CNPJ: 77.964.393/0001-88

AUTORIZ/MS: 1009605 - EXPEDIENTE(S): 2132454/19-1

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

EMPRESA FABRICANTE: RECORDATI RARE DISEASES

ENDEREÇO: ECO RIVER PARC 30 RUE DES PEUPLIERS, NANTERRE, 92000 - PAÍS: FRANÇA - CÓDIGO ÚNICO: A.1373

EMPRESA SOLICITANTE: RECORDATI RARE DISEASES COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME - CNPJ: 53.056.057/0001-79

AUTORIZ/MS: 1171267 - EXPEDIENTE(S): 0581620/20-8

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

EMPRESA FABRICANTE: SUN PHARMACEUTICAL MEDICARE LIMITED

ENDEREÇO: SURVEY Nº 22 & 24, VILLAGE - UJETI, POST - BASKA - TAL - HALOL, DIST PANCHMAHAL - 389 350, GUJARAT STATE - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0755

EMPRESA SOLICITANTE: RANBAXY FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 73.663.650/0001-90

AUTORIZ/MS: 1023528 - EXPEDIENTE(S): 0488835/20-8

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Soluções com Preparação Asséptica

EMPRESA FABRICANTE: CENEXI - LABORATOIRES THISSEN S. A.

ENDEREÇO: RUE DE LA POPYRÉE 2-4-6, BRAINE-L'ALLEUD, 1420 - PAÍS: BÉLGICA - CÓDIGO ÚNICO: A.0345

EMPRESA SOLICITANTE: ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 02.433.631/0001-20

AUTORIZ/MS: 1037648 - EXPEDIENTE(S): 0538633/20-4

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

Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal

EMPRESA FABRICANTE: SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

ENDEREÇO: INDUSTRIAL AREA 3 A.B. ROAD, DEWAS, 455 001, MADHYA PRADESH - PAÍS: ÍNDIA - CÓDIGO ÚNICO: A.0250

EMPRESA SOLICITANTE: BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A - CNPJ: 05.161.069/0001-10



SELOZOK[®]
succinato de metoprolol**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****SELOZOK[®]**
succinato de metoprolol**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de liberação controlada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagens com 20, 30 ou 60 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****SELOZOK 25 mg**

Cada comprimido revestido de liberação controlada contém 23,75 mg de succinato de metoprolol que equivale a 25 mg de tartarato de metoprolol.

SELOZOK 50 mg

Cada comprimido revestido de liberação controlada contém 47,5 mg de succinato de metoprolol que equivale a 50 mg de tartarato de metoprolol.

SELOZOK 100 mg

Cada comprimido revestido de liberação controlada contém 95 mg de succinato de metoprolol que equivale a 100 mg de tartarato de metoprolol.

Excipientes: dióxido de silício, etilcelulose, celulose microcristalina, hiprolose, hipromelose, estearil fumarato de sódio, macrogol, dióxido de titânio e parafina.

II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Hipertensão arterial: redução da pressão arterial, da morbidade e do risco de mortalidade de origem cardiovascular e coronária (incluindo morte súbita); Angina do peito; Adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave: aumento da sobrevivência, redução da hospitalização, melhora na função ventricular esquerda, melhora na classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e melhora na qualidade de vida; Alterações do ritmo cardíaco, incluindo especialmente taquicardia supraventricular; Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; Alterações cardíacas funcionais com palpitações; Profilaxia da enxaqueca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência cardíaca

Em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca (classe funcional da New York Heart Association (NYHA) II-IV) e fração de ejeção reduzida ($\leq 0,40$), **SELOZOK** demonstrou aumentar a sobrevida e reduzir o número de hospitalizações em consequência do agravamento da insuficiência cardíaca. Além disso, o tratamento com **SELOZOK** aumentou a fração de ejeção, reduziu o volume diastólico final e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo, melhorou a classe funcional de NYHA e aumentou a qualidade de vida.

No estudo MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) o tratamento com succinato de metoprolol adicionado ao tratamento padrão com inibidores da ECA e diuréticos, em pacientes com FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) reduzida e sintomas de insuficiência cardíaca crônica, de leve à grave, reduziu:

- Em 34% a mortalidade por qualquer causa ($p=0,0062$ (ajustado), $p=0,00009$ (nominal));
- Em 19% a mortalidade por eventos combinados e todas as causas de hospitalização ($p=0,00012$);
- Em 31% a mortalidade por eventos combinados e hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca ($p<0,00001$);
- Em 32% a mortalidade por eventos combinados e transplante do coração ($p=0,0002$);
- Em 38% a mortalidade cardiovascular ($p=0,00003$);
- Em 41% a morte súbita ($p=0,0002$);
- Em 49% a mortalidade devido ao agravamento da insuficiência cardíaca ($p=0,0023$);
- Em 39% a incidência de morte cardíaca e infarto agudo do miocárdio não-fatal ($p<0,00001$);
- Em 32% a mortalidade por eventos combinados, hospitalização devido ao agravamento da insuficiência cardíaca, e consulta devido à piora da insuficiência cardíaca ($p<0,00001$);
- Em 30% o número de hospitalizações devido ao agravamento da insuficiência cardíaca e em 15% o número de hospitalizações devido a causas cardiovasculares ($p=0,0003$). (Hjalmarson A *et al.* *JAMA* 2000; 283: 1295-302; MERIT-HF Study Group. *Lancet* 1999; 353: 2001-7)

Hipertensão arterial

Em um estudo comparativo com placebo, que usou dados de três amostras combinadas, **SELOZOK** foi significativamente superior na redução da pressão arterial supina após 24 horas (Westergren *et al.* *Curr Ther Res* 1994; 55:142-8).

Angina do peito

Em um estudo controlado com placebo, houve uma redução significativa do número de crises anginosas. Além disso, houve também um aumento significativo na capacidade de exercício (Bongers V, Sabin GV. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 103-10; Egstrup K *et al.* *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33(suppl): S45-9).

Pós-infarto

Sabe-se que no pós-infarto, os pacientes que recebem betabloqueadores podem apresentar uma melhora na sobrevida de até 40%. Em um estudo que comparou doses de metoprolol de 50, 100 e 200 mg por dia, mostrou-se que após 5 anos houve uma mortalidade de 33% nos pacientes que receberam 200 mg/dia enquanto no grupo de pacientes que não receberam betabloqueadores, a mortalidade foi de 61% (Herlitz J *et al.* Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14(6): 589-95).

Arritmias

A estimulação beta-adrenérgica aumenta a magnitude da atividade da corrente de cálcio, aumenta a repolarização do potássio e do cloreto e aumenta a atividade de marcapasso (aumentando o ritmo sinusal). Além disso, um estresse agudo pode diminuir os níveis do potássio. Assim, o uso de fármacos betabloqueadores, que inibem esses efeitos, pode ter uma ação antiarrítmica através da redução da frequência cardíaca, redução do cálcio intracelular e da redução do automatismo após a despolarização. Em tecidos isquemiados agudamente, os betabloqueadores aumentam a necessidade de energia para fibrilar o coração, o que é um efeito antiarrítmico. Esses efeitos parecem ser os responsáveis pela redução de mortalidade em pacientes pós infartados tratados com metoprolol.

Assim como com os bloqueadores de canal de cálcio, um importante efeito do tratamento com betabloqueadores é o aumento do tempo de condução do nó AV. Assim, os betabloqueadores também são úteis no controle de arritmias reentrantes que envolvam o nó AV e no controle da resposta ventricular na fibrilação atrial (Sanguinetti MC *et al.* J General Physiol 1990; 96: 195-215; Hume JR & Harvey RD Am J Physiol 1991; 261: C399-412; Anderson JL *et al.* Am J Cardiol 1983; 51: 1196-1202; Roden DM In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, 1996, Hardman JG & Limbird LE (eds)).

Profilaxia da enxaqueca

A eficácia dos betabloqueadores na profilaxia das crises de enxaqueca já é bem estabelecida. Vários estudos mostram que o metoprolol na dose de 200 mg/dia é eficaz na redução do número de crises de enxaqueca. No entanto, doses menores também podem ser eficazes em alguns pacientes (Limmroth V, Michel MC Br J Clin Pharmacol 2001; 52(3): 237-43).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O metoprolol é um bloqueador beta-1 seletivo, isto é, bloqueia os receptores beta-1 em doses muito menores que as necessárias para bloquear os receptores beta-2.

O metoprolol possui um insignificante efeito estabilizador de membrana e não apresenta atividade agonista parcial.

O metoprolol reduz ou inibe o efeito agonista das catecolaminas no coração (as quais são liberadas durante o estresse físico e mental). Isto significa que o aumento usual da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contractilidade cardíaca e da pressão arterial, produzido pelo aumento agudo das catecolaminas, é reduzido pelo metoprolol. Durante altos níveis endógenos de adrenalina, o metoprolol interfere muito menos no controle da pressão arterial do que os betabloqueadores não-seletivos.

O metoprolol em formulação de liberação controlada (**SELOZOK**) proporciona um perfil constante de concentração plasmática no tempo e efeito bloqueador beta-1 durante 24 horas diferentemente dos comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1, incluindo formulações de tartarato de metoprolol.

Devido à inexistência de picos pronunciados na concentração plasmática, a seletividade clínica aos receptores beta-1 é aumentada com metoprolol em formulação de liberação controlada, quando comparada às formulações de comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos. Além disso, o risco potencial de reações adversas relacionadas aos picos de concentração plasmática, tais como, bradicardia e fadiga nas pernas, é reduzido.

Quando necessário, pode-se administrar metoprolol em associação com um agonista beta-2 em pacientes com sintomas de doença pulmonar obstrutiva.

Quando administrado junto com um agonista beta-2, metoprolol, nas doses terapêuticas, interfere menos na broncodilatação causada pelo agonista beta-2 do que os beta-bloqueadores não-seletivos.

SELOZOK interfere menos na liberação de insulina e no metabolismo dos carboidratos do que os betabloqueadores não-seletivos.

SELOZOK interfere muito menos na resposta cardiovascular para hipoglicemia do que os betabloqueadores não-seletivos.

Estudos de curto prazo demonstraram que **SELOZOK** pode causar um discreto aumento nos triglicérides e uma redução nos ácidos graxos livres no sangue. Em alguns casos, foi observada uma pequena redução na fração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), embora em uma proporção menor do que a observada após a administração de betabloqueadores não-seletivos. Entretanto, foi demonstrada uma redução significativa nos níveis séricos totais de colesterol após tratamento com o metoprolol em um estudo realizado durante vários anos.

A qualidade de vida é mantida inalterada ou é melhorada durante o tratamento com **SELOZOK**.

Foi observada uma melhora na qualidade de vida após tratamento com metoprolol em pacientes após infarto do miocárdio. Além disso, **SELOZOK** demonstrou aumentar a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Efeitos na hipertensão

SELOZOK reduz a pressão arterial elevada tanto em pacientes na posição supina quanto na ortostática. Pode ser observado aumento na resistência periférica após a instituição do tratamento com metoprolol, mas com curta duração (poucas horas) e clinicamente insignificante. Durante tratamento à longo prazo, a resistência periférica total pode ser reduzida, devido a reversão da hipertrofia na resistência arterial dos vasos. Também foi demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo à longo prazo com o metoprolol reduz a hipertrofia ventricular esquerda e melhora a função diastólica ventricular esquerda e o enchimento ventricular esquerdo.

Em homens com hipertensão arterial leve a moderada, metoprolol tem demonstrado reduzir o risco de morte por doença cardiovascular, principalmente devido ao risco reduzido de morte cardiovascular súbita, reduzir o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal e de acidente vascular cerebral.

Efeitos na angina do peito

Em pacientes com angina do peito, metoprolol tem demonstrado reduzir a frequência, a duração e a gravidade, tanto das crises de angina, quanto dos episódios de isquemia silenciosa e demonstrou aumentar a capacidade física de trabalho.

Efeitos no ritmo cardíaco

Em casos de taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial e na presença de extra-sístoles ventriculares, **SELOZOK** reduz a frequência ventricular e as extra-sístoles ventriculares. Sua ação antiarrítmica é devida principalmente à inibição da automaticidade das células marcapasso e ao prolongamento do tempo de condução A-V.

Efeitos no infarto do miocárdio

Em pacientes com suspeita ou infarto do miocárdio confirmado, o metoprolol reduz a mortalidade, principalmente devido à redução do risco de morte súbita.

Presume-se que este efeito seja em parte devido à prevenção da fibrilação ventricular.

O efeito antifibrilatório pode ser devido a um mecanismo duplo: um efeito vagal na barreira hematoencefálica, influenciando de maneira benéfica a estabilidade elétrica do coração, e um efeito antiisquêmico cardíaco direto simpático, influenciando de maneira benéfica à contractilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Tanto na intervenção precoce, como na intervenção tardia, a redução da mortalidade também é observada em pacientes de alto risco com doença cardiovascular prévia e em pacientes com *diabetes mellitus*.

O metoprolol tem também demonstrado reduzir o risco de reinfarto do miocárdio não-fatal.

Efeitos nas desordens cardíacas com palpitações

SELOZOK é adequado para o tratamento de transtornos cardíacos funcionais com palpitações.

Efeitos na enxaqueca

SELOZOK é adequado para o tratamento profilático da enxaqueca.

Propriedades Farmacocinéticas**Absorção e distribuição**

O metoprolol é completamente absorvido após administração oral. Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica do metoprolol em uma dose única oral é de aproximadamente 50%. A biodisponibilidade da preparação de liberação controlada é reduzida em aproximadamente 20-30% quando comparada com o comprimido convencional. Entretanto, isso demonstrou não ter significância para a eficácia clínica, uma vez que a área sob a curva de efeito (AUC) para a frequência cardíaca é a mesma que para os comprimidos convencionais. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5-10%.

O comprimido revestido de liberação controlada consiste de múltiplos grânulos de succinato de metoprolol. Cada grânulo é recoberto com uma membrana de polímero que controla a velocidade de liberação do metoprolol.

O comprimido desintegra-se rapidamente após a ingestão, dispersando os grânulos ao longo do trato gastrointestinal, os quais vão liberando o metoprolol continuamente por cerca de 20 horas. A meia-vida de eliminação do metoprolol é em média de 3,5 horas. Assim, uma concentração plasmática constante de metoprolol é alcançada com intervalo de administração de 24 horas. A velocidade de liberação é independente de fatores fisiológicos, tais como, pH, alimentos e peristaltismo.

Metabolismo e eliminação

O metoprolol sofre metabolismo oxidativo no fígado primariamente pela isoenzima CYP2D6. Três principais metabólitos foram identificados, entretanto nenhum deles tem efeito betabloqueador de importância clínica.

Via de regra, mais de 95% da dose oral pode ser recuperada na urina. Aproximadamente 5% da dose administrada é excretada na urina como fármaco inalterado, podendo aumentar para até 30% em casos isolados. A meia-vida de eliminação do metoprolol no plasma é em média de 3,5 horas (extremos: 1 e 9 horas). A taxa de depuração total é de aproximadamente 1 L/min.

Os pacientes idosos não apresentam alterações significativas na farmacocinética do metoprolol, em comparação com pessoas jovens. A biodisponibilidade sistêmica e a eliminação do metoprolol não são alteradas em pacientes com função renal reduzida. Entretanto, a excreção dos metabólitos é reduzida. Foi observado um acúmulo significativo dos metabólitos em pacientes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 5 mL/min. Esse acúmulo de metabólitos, entretanto, não aumenta o efeito betabloqueador.

A farmacocinética do metoprolol é pouco afetada pela diminuição da função hepática. Entretanto, em pacientes com cirrose hepática grave e derivação portacava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose portacava apresentaram uma depuração total de aproximadamente 0,3 L/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) até 6 vezes maiores que em indivíduos saudáveis.

Dados de segurança pré-clínica

Nenhum dado relevante foi encontrado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SELOZOK é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.

Bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, pacientes com insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão), e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sino-atrial (a não ser que um marcapasso permanente esteja em uso), choque cardiogênico e arteriopatia periférica grave.

O metoprolol não deve ser administrado em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, enquanto a frequência cardíaca for < 45 batimentos/minuto, o intervalo PQ for > 0,24 segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não se deve realizar administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil em pacientes tratados com betabloqueadores.

Pacientes com doenças broncoespásticas, em geral, não devem receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, **SELOZOK** pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespástica que não respondem, ou não toleraram tratamento com outros anti-hipertensivos.

Geralmente, quando estiver tratando pacientes com asma, deve-se administrar terapia concomitante com agonista beta-2 (comprimidos e/ou inalação). Pode haver necessidade de ajuste da dose do agonista beta-2 (aumento) quando o tratamento com **SELOZOK** é iniciado. O risco de **SELOZOK** interferir com receptores beta-2 é, entretanto, menor quando comparado a formulações convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos.

SELOZOK deve ser usado com cautela em pacientes diabéticos. Betabloqueadores podem mascarar taquicardia ocorrendo com hipoglicemia, mas outras manifestações como vertigem e sudorese podem não ser significativamente afetadas. Durante o tratamento com **SELOZOK**, o risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascarar a hipoglicemia é provavelmente menor do que com tratamento com comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos e muito menor do que com betabloqueadores não-seletivos.

A estimulação simpática é um componente vital de suporte da função circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e os betabloqueadores possuem o risco potencial de depressão da contractilidade do miocárdio, podendo precipitar uma insuficiência cardíaca mais severa. Em pacientes hipertensos e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e diuréticos, **SELOZOK** deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos quanto **SELOZOK** diminuem a condução A-V. Muito raramente, uma alteração preexistente da condução A-V de grau moderado pode ser agravada (levando, possivelmente, a bloqueio A-V).

O uso de betabloqueadores por um período de tempo prolongado pode, em alguns casos, levar à insuficiência cardíaca. Nos primeiros sinais ou sintomas de iminência de insuficiência cardíaca, os pacientes devem ser totalmente digitalizados e/ou receber diuréticos. A resposta deve ser atentamente observada. Se a insuficiência cardíaca persistir, o tratamento com **SELOZOK** deve ser suspenso.

Se os pacientes desenvolverem crescente bradicardia, deve-se reduzir a dose de **SELOZOK** ou suspender a medicação gradualmente.

SELOZOK pode agravar os sintomas de arteriopatia periférica.

Se utilizado em pacientes com feocromocitoma, deve-se administrar concomitantemente um alfa-bloqueador.

A biodisponibilidade do metoprolol pode estar aumentada em pacientes com cirrose hepática, por isso deve ser usado sob cuidado nestes pacientes.

A suspensão abrupta de betabloqueadores é perigosa, especialmente em pacientes de alto risco e, portanto, não deve ser realizada. Após a interrupção abrupta da terapia com certos agentes bloqueadores, tem ocorrido exacerbações de angina do peito e, em alguns casos, infarto do miocárdio.

Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com **SELOZOK**, recomenda-se que seja feito de forma gradual, em um período mínimo de 2 semanas, em que a dose é reduzida pela metade, a cada redução, até a etapa final em que a dose de 25 mg é reduzida à metade.

A dose final deve ser administrada, no mínimo, por 4 dias antes da descontinuação. Se a angina piorar ou se desenvolver uma insuficiência coronariana aguda, a administração de **SELOZOK** deve ser imediatamente reiniciada, pelo menos temporariamente, e devem ser tomadas outras medidas apropriadas para o controle da angina instável. Sabendo-se que a doença da artéria coronária é comum e pode não estar diagnosticada, aconselha-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente, mesmo em pacientes tratados apenas para hipertensão. Se ocorrerem sintomas, recomenda-se a diminuição da velocidade de retirada. A retirada abrupta de betabloqueador pode agravar a insuficiência cardíaca crônica e também aumentar o risco de infarto do miocárdio e morte súbita.

A necessidade ou desejo de retirar a terapia betabloqueadora antes de cirurgias maiores é controversa, a habilidade prejudicada do coração para responder a estímulos adrenérgicos reflexos pode aumentar os riscos de anestesia geral e procedimentos cirúrgicos. **SELOZOK**, como outros betabloqueadores, é um inibidor competitivo de agonistas de beta-receptores e seus efeitos podem ser revertidos pela administração destes agentes, por exemplo, dobutamina ou isoproterenol. Entretanto, estes pacientes podem estar sujeitos a hipotensão severa prolongada. Dificuldade em reiniciar e manter os batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está tomando **SELOZOK**. Não é recomendado interromper o tratamento com betabloqueador em pacientes que serão submetidos à cirurgia. Início agudo com altas doses de metoprolol para pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca deve ser evitado, pois tem sido associada com bradicardia, hipotensão arterial e acidente vascular cerebral, inclusive fatais, em pacientes com fatores de risco cardiovascular.

Em pacientes utilizando betabloqueadores, o choque anafilático manifesta-se com maior intensidade.

O bloqueio beta-adrenérgico pode mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo (ex.: taquicardia). Pacientes suspeitos de apresentarem tireotoxicoses devem ser controlados cuidadosamente para evitar interrupção abrupta do bloqueio beta, o que pode precipitar uma descompensação do quadro.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: deve-se avaliar a reação dos pacientes ao medicamento antes de dirigir veículos e operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer vertigem ou fadiga.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

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

SELOZOK não deve ser usado durante a gravidez ou lactação ao menos que o seu uso seja considerado essencial. Em geral, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardo de crescimento, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Sugere-se que acompanhamento materno-fetal apropriado seja realizado em mulheres grávidas tratadas com metoprolol. Os betabloqueadores podem causar efeitos adversos, como por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças sob aleitamento materno.

A quantidade de metoprolol ingerida pelo lactente através do leite materno, entretanto, parece ser insignificante com relação ao efeito betabloqueador no lactente, se a mãe é tratada com metoprolol em doses terapêuticas normais.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Fármacos que atuam como substâncias indutores enzimáticos e inibidores enzimáticos podem exercer uma influência sobre os níveis plasmáticos de metoprolol. Os níveis plasmáticos de metoprolol podem ser elevados pela co-administração de compostos metabolizados pelo CYP2D6, ex.: antiarrítmicos, anti-histamínicos, antagonistas do receptor de histamina-2, antidepressivos, antipsicóticos e inibidores da COX-2. A concentração plasmática de metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser elevada pelo álcool e hidralazina.

Recomenda-se cuidado especial a pacientes recebendo tratamento concomitante com agentes bloqueadores ganglionares simpáticos, outros betabloqueadores (ex.: colírio) ou inibidores da MAO (monoaminoxidase).

Se tratamento concomitante com clonidina for descontinuado, a medicação betabloqueadora deve ser retirada vários dias antes da clonidina.

Pode ocorrer aumento dos efeitos negativos sobre o inotropismo e cronotropismo quando metoprolol for administrado junto com antagonistas do cálcio do tipo verapamil e diltiazem. Pacientes tratados com betabloqueadores, não devem receber administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil.

Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e o dromotropismo de agentes antiarrítmicos (do tipo da quinidina e amiodarona).

A associação de digitálicos glicosídeos e betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e pode induzir a bradicardia.

Em pacientes recebendo terapia com betabloqueador, os anestésicos inalatórios aumentam o efeito cardiodepressor.

O tratamento concomitante com indometacina ou outros fármacos inibidores da prostaglandina sintetase pode diminuir o efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores.

Sob certas condições, quando a adrenalina é administrada em pacientes tratados com betabloqueadores, os betabloqueadores cardiosseletivos interferem em menor grau com o controle da pressão sanguínea que os não-seletivos.

Pode ser necessário um ajuste da dose de hipoglicemiantes orais em pacientes sob tratamento com betabloqueadores.

O metoprolol pode reduzir a taxa de depuração plasmática de outros fármacos (ex.: lidocaína).

Fármacos depletors das catecolaminas (ex.: reserpina), proporcionam um efeito aditivo quando usados junto a agentes betabloqueadores.

Interferências com exames laboratoriais: o uso de **SELOZOK** pode apresentar níveis séricos elevados das transaminases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (DHL).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

002624

AstraZeneca 

SELOZOK tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Aspecto físico

SELOZOK é apresentado da seguinte maneira:

- **SELOZOK 25 mg:** comprimidos de cor branca a quase branca, ovais, sulcados dos dois lados e gravado A/β em um dos lados. Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.
- **SELOZOK 50 mg:** comprimidos de cor branca a quase branca, redondos, sulcados em um dos lados e gravado A/mO do outro. O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.
- **SELOZOK 100 mg:** comprimidos de cor branca a quase branca, redondos, sulcados em um dos lados e gravado A/mS do outro. O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.

Os comprimidos e as partes divididas não devem ser mastigados ou amassados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SELOZOK deve ser administrado em dose única diária por via oral, com líquido, podendo ser ingerido com as refeições ou com o estômago vazio.

- Hipertensão:

A dosagem recomendada para pacientes com hipertensão leve à moderada é 50 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia. Em pacientes que não respondem a 50 mg, a dose pode ser aumentada para 100 a 200 mg uma vez ao dia e/ou combinada com outros agentes anti-hipertensivos.

O tratamento anti-hipertensivo de longa duração com doses diárias de 100-200 mg de metoprolol tem demonstrado reduzir a mortalidade total, incluindo morte cardiovascular súbita, acidente vascular cerebral e eventos coronarianos em pacientes hipertensos.

- Angina do peito:

A dosagem recomendada é 100-200 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia. Se necessário, **SELOZOK** pode ser combinado com outros agentes antianginosos.

- Insuficiência cardíaca crônica:

A dose de **SELOZOK** deve ser ajustada individualmente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estabilizados com outro tratamento de insuficiência cardíaca. Uma dose inicial recomendada durante as duas primeiras semanas é um comprimido de 25 mg uma vez ao dia. Recomenda-se que os pacientes com classes

funcionais III-IV de NYHA comecem com meio comprimido de 25 mg uma vez ao dia, na primeira semana. Recomenda-se que a dose seja dobrada a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou até a dose máxima tolerada). Durante o tratamento à longo prazo, o objetivo deve ser atingir a dose de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou a dose máxima tolerada).

Em cada nível posológico, o paciente deve ser avaliado cuidadosamente no que se refere à tolerabilidade. Em caso de hipotensão, pode ser necessário reduzir a medicação concomitante. A hipotensão inicial não significa necessariamente que a dose não possa ser tolerada no tratamento crônico, mas o paciente deve ser mantido com a menor dose, até se estabilizar.

- Arritmias cardíacas:

A dosagem recomendada é de 100-200 mg de **SELOZOK** uma vez ao dia.

- Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio:

Foi demonstrado que o tratamento à longo prazo com o metoprolol em doses de 200 mg, administrados uma vez ao dia, reduz o risco de morte (incluindo morte súbita) e reduz o risco de reinfarto (também em pacientes com diabetes mellitus).

- Alterações cardíacas funcionais com palpitações:

A dosagem recomendada é 100 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 200 mg.

- Profilaxia da enxaqueca:

A dosagem recomendada é 100-200 mg uma vez ao dia.

Crianças: há experiência limitada do tratamento de crianças com **SELOZOK**.

Insuficiência hepática: normalmente, não é necessário ajuste de dose em pacientes com cirrose hepática, porque o metoprolol tem uma baixa taxa de ligação protéica (5%-10%). Quando há sinais de sério comprometimento da função hepática (por exemplo, pacientes submetidos à cirurgia de derivação), deve-se considerar uma redução da dose.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Idosos: não é necessário ajuste de dose.

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de **SELOZOK**, deverá tomá-lo assim que se lembrar, contanto que seja pelo menos 12 horas antes da próxima dose. Se lembrar após 12 horas ou mais, deverá tomar somente metade da dose prescrita. As próximas doses deverão ser tomadas no horário habitual.

Este medicamento não deve ser esmagado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

SELOZOK é bem tolerado e as reações adversas têm sido geralmente leves e reversíveis. Os eventos a seguir têm sido relatados como eventos adversos em estudos clínicos ou em uso de rotina, principalmente, com o metoprolol convencional (tartarato de metoprolol). Em muitos casos, não foi estabelecida uma relação com o tratamento com metoprolol.

002606

AstraZeneca 

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Sistema Cardiovascular:

- Comum: bradicardia, alterações posturais (muito raramente com síncope), mãos e pés frios, fenômeno de Raynaud e palpitações.
- Incomum: deterioração dos sintomas de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio*, bloqueio cardíaco de primeiro grau, edema, dor precordial e hipotensão.
- Rara: alterações da condução cardíaca e arritmias cardíacas.
- Muito rara: gangrena em pacientes com alterações circulatórias periféricas graves preexistentes.

* Excesso de frequência de 0,4% comparado com placebo em um estudo com 46000 pacientes com infarto agudo do miocárdio quando a frequência de choque cardiogênico foi de 2,3% no grupo metoprolol e 1,9% no grupo placebo no subgrupo de pacientes com menor índice de risco de choque. O índice de risco de choque foi baseado no risco absoluto em cada paciente individualmente derivado da idade, sexo, *time delay*, classe Killip, pressão sanguínea, frequência cardíaca, anormalidades no ECG e histórico de hipertensão prévia. O grupo de pacientes com menor índice de risco de choque corresponde aos pacientes nos quais metoprolol é recomendado para o uso em infarto agudo do miocárdio.

Sistema Nervoso Central:

Muito comum: fadiga e astenia.

Comum: vertigem e cefaléia.

Incomum: parestesia e câibras musculares.

Sistema Gastrointestinal:

Comum: náuseas, dor abdominal, diarreia e constipação.

Incomum: vômitos.

Rara: boca seca.

Sistema Hematológico:

Muito rara: trombocitopenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica.

Sistema Hepático:

Rara: alterações de testes da função hepática.

Muito rara: hepatite.

Metabolismo:

Incomum: ganho de peso.

Músculo-esquelético:

Muito rara: artralgia.

Efeitos Psiquiátricos:

Incomum: depressão, dificuldade de concentração, sonolência ou insônia e pesadelos.

Rara: nervosismo, ansiedade e impotência/disfunção sexual.

Muito rara: amnésia/comprometimento da memória, confusão e alucinações.

Sistema Respiratório:

Comum: dispnéia de esforço.

Incomum: broncospasmo.

Rara: rinite.

Órgãos dos Sentidos:

Rara: distúrbios da visão, irritação e/ou ressecamento dos olhos e conjuntivite.

Muito rara: zumbido e distúrbios do paladar.

Pele:

Incomum: exantema (na forma de urticária psoriasiforme e lesões cutâneas distróficas) e sudorese aumentada.

Rara: perda de cabelo.

Muito rara: reações de fotossensibilidade e agravamento da psoríase.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas da superdose podem incluir hipotensão, insuficiência cardíaca aguda, bradicardia e bradiarritmias, distúrbios na condução cardíaca e broncoespasmo.

Tratamento

O tratamento deve ser realizado em local com medidas de atendimento, monitoramento e supervisão adequados.

Se necessário, lavagem gástrica e carvão ativado podem ser administrados.

Atropina, fármacos estimulantes do sistema adrenérgico ou marcapasso podem ser utilizados para tratar bradicardia e desordens de condução.

Hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e choque devem ser adequadamente tratados com expansores de volume, injeção de glucagon (seguido de uma infusão intravenosa de glucagon, se necessário), administração intravenosa de fármacos estimulantes do sistema adrenérgico como a dobutamina, combinada com fármacos agonistas alfa 1 quando houver vasodilatação.

O uso intravenoso de Ca^{2+} também pode ser considerado.

Broncoespasmo pode geralmente ser revertido por broncodilatadores.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0077

Fam. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) - Södertälje - Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/10/2014.

SZK007





Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

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

Detalhe do Produto: rivaroxabana

Nome da Empresa Detentora do Registro	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	10.588.595/0010-92	Autorização	1.08.326-7
Processo	25351.803928/2018-27	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	15/03/2021
Nome Comercial	rivaroxabana	Registro	183260472	Vencimento do registro	03/2031
Princípio Ativo	RIVAROXABANA	Medicamento de referência	XARELTO®	ATC	AGENTES ANTITROMBÓTICOS
Classe Terapêutica	AGENTES ANTITROMBÓTICOS	Bulário Eletrônico	Acesse aqui		
Parecer Público	-				
Rotulagem					

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 5 ATIVA	1832604720011	Comprimido Revestido	15/03/2021	36 meses
2	10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10 ATIVA	1832604720021	Comprimido Revestido	15/03/2021	36 meses
3	10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 ATIVA	1832604720038	Comprimido Revestido	15/03/2021	36 meses
4	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15 ATIVA	1832604720046	Comprimido Revestido	15/03/2021	36 meses
5	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 ATIVA	1832604720054	Comprimido Revestido	15/03/2021	36 meses
6	20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15 ATIVA	1832604720062	Comprimido Revestido	15/03/2021	36 meses
7	20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 ATIVA	1832604720070	Comprimido Revestido	15/03/2021	36 meses

[Voltar](#)

1.0639.0231.001-5 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML
 1.0639.0231.002-3 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML
 1.0639.0231.003-1 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML
 1.0639.0231.004-1 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR DISPLAY 20 FR PLAS OPC GOT X 15 ML
 1.0639.0231.005-8 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 20
 1.0639.0231.006-6 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.0639.0231.007-4 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 4
 1.0639.0231.008-2 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 200
 1.0639.0231.009-0 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 100
 1.0639.0231.010-4 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 500
 1.0639.0231.011-2 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 30
 1.0639.0231.012-0 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 240
 1.0639.0231.013-9 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.0639.0231.014-7 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 20
 1.0639.0231.015-5 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 30
 1.0639.0231.016-3 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 40
 1.0639.0231.022-8 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 60
 1.0639.0231.023-6 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 80
 1.0639.0231.024-4 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 120
 1.0639.0231.025-2 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 150
 1.0639.0231.026-0 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 208

UNITED MEDICAL LTDA 68949239000146
 selenito dissódico pentaidratado
 SELT 25351.337362/2014-76 04/2026
 1883 ESPECÍFICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO POR TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE 4322556/20-0
 1.2576.0024.001-2 24 Meses
 50 MCG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 2 ML
 1.2576.0024.002-0 36 Meses
 50 MCG/ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 10 ML

RESOLUÇÃO RE Nº 1.049, DE 11 DE MARÇO DE 2021

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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.
 Art. 2º Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA	CNPJ	NUMERO DO PROCESSO	VENCIMENTO DO REGISTRO
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)			
NOME DO MEDICAMENTO			
ASSUNTO DA PETIÇÃO	EXPEDIENTE		
NUMERO DE REGISTRO	VALIDADE		
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO			
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)			

COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. 61082426000207
 CAFÉINA ANIDRA + DIPIRONA + CLORIDRATO DE ISOMETEPTENO
 NEOSALDINA 25351.110112/2021-51 09/2029
 11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0769589/21-6
 1.7817.0899.001-7 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML
 1.7817.0899.002-5 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML
 1.7817.0899.003-9 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR DISPLAY 20 FR PLAS OPC GOT X 15 ML
 1.7817.0899.004-1 18 Meses
 30 MG/ML + 300 MG/ML + 50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 20 ML
 1.7817.0899.005-1 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 4
 1.7817.0899.006-8 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.7817.0899.007-6 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 10
 1.7817.0899.008-4 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 20
 1.7817.0899.009-2 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 20
 1.7817.0899.010-6 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 30
 1.7817.0899.011-4 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 30
 1.7817.0899.012-2 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG LT BL AL PLAS TRANS X 40
 1.7817.0899.013-0 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 60
 1.7817.0899.014-9 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 80
 1.7817.0899.015-7 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 100
 1.7817.0899.016-5 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 120
 1.7817.0899.017-3 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 150
 1.7817.0899.018-1 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 200

1.7817.0899.019-1 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 208
 1.7817.0899.020-3 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG CT BL AL PLAS TRANS X 240
 1.7817.0899.021-1 24 Meses
 30 MG + 300 MG + 30 MG DRG DISPLAY BL AL PLAS TRANS X 500

OPEM REPRESENTAÇÃO IMPORTADORA EXPORTADORA E DISTRIBUIDORA
 LTDA 38909503000157
 selenito dissódico pentaidratado
 SELT 25351.646318/2020-34 04/2026
 11197 ESPECÍFICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 4389892/20-1
 1.2748.0034.001-0 24 Meses
 50 MCG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 2 ML
 1.2748.0034.002-9 36 Meses
 50 MCG/ML SOL INJ CT 10 FA VD TRANS X 10 ML

RESOLUÇÃO RE Nº 1.065, DE 12 DE MARÇO DE 2021

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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Prorrogar por até 40 (quarenta) dias do prazo original, no caso de petições prioritárias, e por até 122 (cento e vinte e dois) 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 registro, conforme ANEXO.
 Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA	CNPJ	DATA DO PROTOCOLO
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÉUTICA LTDA	56998982000107	
4418873201	11/12/2020	
JCR DO BRASIL FARMACEUTICOS IMPORTACAO E EXPORTACAO LTDA.		
17326920000105		
4513714205	18/12/2020	
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	33781055000135	
4640418200	29/12/2020	

RESOLUÇÃO RE Nº 1.066, DE 12 DE MARÇO DE 2021

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 de 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
NUMERO DO PROCESSO	EXPEDIENTE DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA
EXPEDIENTE DA PETIÇÃO DESISTIDA	
SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA.	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica
25351.412006/2019-95	0517259/21-4
2514726/20-9	

RESOLUÇÃO RE Nº 1.082, DE 12 DE MARÇO DE 2021

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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.
 Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

ANEXO

NOME DA EMPRESA	CNPJ	NUMERO DO PROCESSO	VENCIMENTO DO REGISTRO
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)			
NOME DO MEDICAMENTO			
ASSUNTO DA PETIÇÃO	EXPEDIENTE		
NUMERO DE REGISTRO	VALIDADE		
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO			
PRINCIPIO(S) ATIVO(S)			
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A	05161069000110		
citalopram	25351.688306/2020-87	03/2031	
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE	4480108/20-4		
(155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 083368/05-1 - 25351.070166/2005-57)			
1.5584.0593.001-0 36 Meses			
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30			
1.5584.0593.002-9 36 Meses			
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 100			
1.5584.0593.003-7 36 Meses			
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200			
1.5584.0593.004-5 36 Meses			
20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 500			
hemifumarato de quetiapina	25351.688307/2020-21	03/2031	
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE	4480111/20-4		
(155 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0540700/12-1 - 25351.378106/2012-93)			
1.5584.0594.001-6 24 Meses			
25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15			
1.5584.0594.002-4 24 Meses			
100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30			



1.5584.0594.003-2	24 Meses		
25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30			
1.5584.0594.004-0	24 Meses		
25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10			
1.5584.0594.005-9	24 Meses		
25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20			
1.5584.0594.006-7	24 Meses		
100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10			
1.5584.0594.007-5	24 Meses		
100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15			
1.5584.0594.008-3	24 Meses		
100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20			
LABORATORIO CATARINENSE LTDA 84684620000187			
HEDERA HELIX L.			
HEDERA HERBARIUM	25351.406147/2020-11	03/2031	
10487 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE			
3929682/20-2			
(1697 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0122951/18-6 - 25351.086779/2018-21)			
1.0066.3399.001-3	24 Meses		
7 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 150 ML + COP			
LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÉUTICO DO EXÉRCITO 00394452000103			
INSUUNA HUMANA			
LOFEX - INSULINA HUMANA R	25351.626681/2020-33	03/2031	
10489 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE			
4356170/20-5			
(10369 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO POR COMPARABILIDADE - 0172951/14-6 - 25351.127467/2014-61)			
1.1208.0085.001-3	24 Meses		
100 UI/ML SOL INJ CT FA X 10 ML			
1.1208.0085.002-1	24 Meses		
100 UI/ML SOL INJ CT 5 FA X 10 ML			
1.1208.0085.003-1	24 Meses		
100 UI/ML SOL INJ CT 20 FA X 10 ML			
1.1208.0085.004-8	24 Meses		
100 UI/ML SOL INJ CT 10 FA X 10 ML			
1.1208.0085.005-6	24 Meses		
100 UI/ML SOL INJ CT 50 FA X 10 ML			
LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA 05044984000126			
dapagliflozina			
DAPAGLE	25351.143454/2017-71	03/2031	
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE			
0416455/17-5			
(155 GÊNERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 2623688/16-2 - 25351.579706/2016-09)			
1.6773.0668.001-9	24 Meses		
5 MG COM REV CT BL AL AL X 7			
1.6773.0668.002-7	24 Meses		
5 MG COM REV CT BL AL AL X 14			
1.6773.0668.003-5	24 Meses		
5 MG COM REV CT BL AL AL X 30			
1.6773.0668.004-3	24 Meses		
5 MG COM REV CT BL AL AL X 60			
1.6773.0668.005-1	24 Meses		
5 MG COM REV CT BL AL AL X 100 (EMB FRAC)			
1.6773.0668.006-1	24 Meses		
5 MG COM REV CT BL AL AL X 200			
1.6773.0668.007-8	24 Meses		
5 MG COM REV CT BL AL AL X 500			
1.6773.0668.008-6	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL AL X 7			
1.6773.0668.009-4	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL AL X 14			
1.6773.0668.010-8	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL AL X 30			
1.6773.0668.011-6	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL AL X 60			
1.6773.0668.012-4	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL AL X 100 (EMB FRAC)			
1.6773.0668.013-2	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL AL X 200			
1.6773.0668.014-0	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL AL X 500			
IVERMECTINA			
IVERLIV	25351.276818/2015-37	03/2031	
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE			
0398429/15-0			
(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 068910/02-6 - 25351.165323/2002-69)			
1.6773.0667.001-3	24 Meses		
6 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 2			
1.6773.0667.002-1	24 Meses		
6 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 4			
MABRA FARMACÉUTICA EIRELI 09545589000188			
NIMESULIDA			
NIMSY	25351.227280/2017-07	03/2031	
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE			
0719296/17-7			
(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 0484577/17-8 - 25351.162369/2017-01)			
1.7794.0047.001-7	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 4			
1.7794.0047.002-5	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 10			
1.7794.0047.003-3	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 12			
1.7794.0047.004-1	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 20			
1.7794.0047.005-1	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 24			
1.7794.0047.006-8	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 48			
1.7794.0047.007-6	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120 (EMB FRAC)			
1.7794.0047.008-4	24 Meses		
100 MG COM SJS CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 200 (EMB FRAC)			
1.7794.0047.009-2	24 Meses		
100 MG COM SJS CX BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 480			
1.7794.0047.010-6	24 Meses		
100 MG COM SJS CX BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 600			
1.7794.0047.011-4	24 Meses		
100 MG COM SJS CX BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 1200			
SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA. 10588595001092			
rivaroxabana			
10488 GÊNERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE	25351.803928/2018-27	03/2031	
1128892/18-2			
(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 1044353/18-3 - 25351.745860/2018-54)			

1.8326.0472.001-1	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 5			
1.8326.0472.002-1	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10			
1.8326.0472.003-8	24 Meses		
10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30			
1.8326.0472.004-6	24 Meses		
15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15			
1.8326.0472.005-4	24 Meses		
15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30			
1.8326.0472.006-2	24 Meses		
20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 15			
1.8326.0472.007-0	24 Meses		
20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30			

RETIFICAÇÃO

Na Resolução - RE nº 162, de 14 de janeiro de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 11, de 18 de janeiro de 2021, Seção 1, pág. 71, referente ao processo nº 25001.005976/78,

Onde se lê:

(...)

LABORATÓRIO WESP LTDA 92690999000166

ALOE FERROX MILL + GENTIANA LUTEA L.

OLINA ESSÊNCIA DE VIDA 25001.005976/78 10/2039

10690 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO 0325346/19-5

(...)

Leia-se:

(...)

LABORATÓRIO WESP LTDA 92690999000166

ALOE FERROX MILL + GENTIANA LUTEA L.

OLINA ESSÊNCIA DE VIDA 25001.005976/78 10/2029

10690 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO 0325346/19-5

(...)

RETIFICAÇÃO

Na Resolução - RE nº 3.707, de 17 de setembro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 181, de 21 de setembro de 2020, Seção 1, Pág. 246, referente ao processo 25351.631429/2015-89.

Onde se lê:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192

MONTELUCASTE de SÓDIO

PIEMONTE 25351.631429/2015-89 09/2030

10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 0904081/15-1

(155 GÊNERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0844209/15-6 - 25351.588510/2015-29)

1.0043.1320.001-5 24 Meses

4 MG GRAN CT ENV AL PLAS PE/PET X 10

1.0043.1320.002-3 24 Meses

4 MG GRAN CT ENV AL PLAS PE/PET X 30

1.0043.1320.003-1 24 Meses

4 MG GRAN CT ENV AL PLAS PE/PET X 60

1.0043.1320.004-1 24 Meses

4 MG GRAN CT ENV AL PAP X 10

1.0043.1320.005-8 24 Meses

4 MG GRAN CT ENV AL PAP X 30

1.0043.1320.006-6 24 Meses

4 MG GRAN CT ENV AL PAP X 60

Leia-se:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192

MONTELUCASTE de SÓDIO

PIEMONTE 25351.631429/2015-89 09/2030

10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 0904081/15-1

(155 GÊNERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 0844209/15-6 - 25351.588510/2015-29)

1.0043.1320.001-5 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 10 ENV PLAS PES/AL/PLAS PEBD

1.0043.1320.002-3 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 30 ENV PLAS PES/AL/PLAS PEBD

1.0043.1320.003-1 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 60 ENV PLAS PES/AL/PLAS PEBD

1.0043.1320.004-1 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 10 ENV PAP/AL 15/PLAS PEBD

1.0043.1320.005-8 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 30 ENV PAP/AL 15/PLAS PEBD

1.0043.1320.006-6 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 60 ENV PAP/AL 15/PLAS PEBD

1.0043.1320.007-4 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 10 ENV PAP/AL 25/PLAS PEBD

1.0043.1320.008-2 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 30 ENV PAP/AL 25/PLAS PEBD

1.0043.1320.009-0 36 Meses

4 MG GRAN SOL OR CT 60 ENV PAP/AL 25/PLAS PEBD

RETIFICAÇÃO

Na Resolução - RE nº 4.079, de 8 de outubro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 196, de 13 de outubro de 2020, Seção 1, pág. 69, referente ao processo nº 25351.668305/2017-11.

Onde se lê:

GRIFOLS BRASIL LTDA 02513899000171

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO

KOATE DVI 25351.668305/2017-11 10/2030

10370 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO INDIVIDUAL 2234504/17-3

1.3641.0017.001-4 36 Meses

1000 UI PO LIOF INJ CX FA VD TRANS + SER DIL 10 ML

1.3641.0017.002-2 36 Meses

500 UI PO LIOF INJ CX FA VD TRANS + SER DIL 5 ML

1.3641.0017.003-0 36 Meses

250 UI PO LIOF INJ CX FA VD TRANS + SER DIL 5 ML

Leia-se:

GRIFOLS BRASIL LTDA 02513899000171

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO

KOATE DVI 25351.668305/2017-11 10/2030

10370 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO PELA VIA DE DESENVOLVIMENTO INDIVIDUAL 2234504/17-3

1.3641.0017.001-4 24 Meses

1000 UI PO LIOF INJ CX FA VD TRANS + SER DIL 10 ML

1.3641.0017.002-2 24 Meses

500 UI PO LIOF INJ CX FA VD TRANS + SER DIL 5 ML

1.3641.0017.003-0 24 Meses

250 UI PO LIOF INJ CX FA VD TRANS + SER DIL 5 ML



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): 1998803/21-0

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.LE ADDETTA 2A/12-3/5 - 20067 TRIBIANDI (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: Colutórios; 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; Géis; 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 ACONQUIJA, 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, VILLACUILAMBRE - 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 5/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/CBPDA 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 5/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



002613

12/01/2022 10:17

CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS



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.

SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

RUA CONDE DOMINGOS PAPAIZ, 413

SUZANO São Paulo

BRASIL

Linha(s) de Produção:

- 1) Produtos estéreis (Embalagem secundária)
- 2) Produtos estéreis: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal, Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica

Válido até: 20/12/2023

Publicado no Diário Oficial da União por meio da Resolução - RE n.º: 4.698, na data de: 20/12/2021

Solicitado por: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA., CNPJ: 10.588.595/0010-92

Documento emitido eletronicamente às: 10:16:49 do dia 12/01/2022 (Data/Hora de Brasília - DF)

Código de controle do comprovante: QC58.9BX6.VFWF.L17M.714J.QJA3.9U14.OFWR.2GI1.1DMH

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

rivaroxabana

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

15 mg e 20 mg

rivaroxabana

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 15 mg ou 20 mg: embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO COM PESO IGUAL OU SUPERIOR A 30 KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 15 mg ou 20 mg de rivaroxabana.

Excipientes: lactose monoidratada, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, macrogol e dióxido de titânio.

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

A rivaroxabana é indicada para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores.

A rivaroxabana é indicada para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes após trombose venosa profunda aguda, em adultos.

A rivaroxabana é indicada para o tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

População pediátrica

A rivaroxabana é indicada para o tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) recorrente em crianças e adolescentes com menos de 18 anos com peso igual ou superior a 30 kg após o início do tratamento padrão de anticoagulação (ver "Posologia e Modo de Usar").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**➤ Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular**

O programa clínico de rivaroxabana foi desenhado para demonstrar a eficácia da rivaroxabana na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular (FA).

No estudo pivotal duplo-cego ROCKET AF, 14.264 pacientes receberam 20 mg de rivaroxabana via oral uma vez ao dia (15 mg via oral uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada (CICr: <50-30 mL/min)) ou varfarina titulada tendo como alvo RNI de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0). O tempo mediano do tratamento foi 19 meses e a duração total do tratamento foi de até 41 meses.

34,9% dos pacientes estavam usando ácido acetilsalicílico e 11,4% antiarrítmicos classe III incluindo amiodarona.

Em relação à varfarina, a rivaroxabana reduziu significativamente o desfecho primário combinado de AVC e embolia sistêmica fora do SNC. Adicionalmente, desfechos secundários importantes (combinação de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular e a combinação de AVC, embolia sistêmica fora do SNC, infarto do miocárdio e morte vascular) também foram reduzidos de forma significativa (veja Tabela 1). As taxas de incidência para o desfecho de segurança principal (eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja Tabela 2).

Tabela 1: Resultados de eficácia dos estudos de fase III ROCKET AF

População em estudo	Pacientes com fibrilação atrial não-valsular ^{a)}		
	rivaroxabana 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com ClCr: < 50 - 30 mL/min) N=7.061 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7.082 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p
AVC e embolia sistêmica fora do SNC*	189 (1,70)	243 (2,15)	0,79 (0,65 - 0,95) 0,015
AVC, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular*	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74 - 0,99) 0,034
AVC, embolia sistêmica fora do SNC, morte vascular e infarto do miocárdio*	433 (3,91)	519 (4,62)	0,85 (0,74 - 0,96) 0,010
AVC	184 (1,65)	221 (1,96)	0,85 (0,70 - 1,03) 0,092
Embolia sistêmica fora do SNC**	5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 - 0,61) 0,003

a) população de segurança, em tratamento

* estatisticamente superior

** nominalmente significativo

Tabela 2: Resultados de segurança dos estudos de fase III ROCKET AF

População em estudo	Pacientes com fibrilação atrial não-valsular ^{a)}		
	rivaroxabana 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com ClCr: < 50 - 30 mL/min) N=7.111 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7.125 Taxa de evento (100 pacientes-ano)	Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p
Eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventos de sangramento importante	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte por sangramento**	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sangramento em órgão crítico**	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007

002617

Hemorragia intracraniana **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Queda de Hemoglobina **	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusão de duas ou mais unidades (concentrado de hemácias ou sangue total) **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evento de sangramento não importante clinicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345

a) população de segurança, em tratamento
** nominalmente significativo

Além do estudo de fase III ROCKET AF, foi conduzido um estudo coorte aberto, prospectivo, braço único, pós-comercialização, não intervencionista (XANTUS) com adjudicação central de desfecho, incluindo eventos tromboembólicos e sangramento importante. Foram incluídos 6.785 pacientes com fibrilação atrial não-valvular para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica não sistema nervoso central em condições de mundo real. O escore médio CHADS2 foi de 2,0 comparado com o escore médio CHADS2 de 3,5 no ROCKET AF. Ocorreram sangramentos importantes em 2,1 por 100 pacientes/ano. Foi reportada hemorragia fatal em 0,2 por 100 pacientes/ano e hemorragia intracraniana em 0,4 por 100 pacientes/ano. Acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica não sistema nervoso central foram reportados em 0,8 por 100 pacientes/ano. Estas observações da prática clínica de rotina são consistentes com os resultados observados no estudo ROCKET AF.

- Pacientes submetidos a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent

Um estudo randomizado, aberto, multicêntrico (PIONEER AF-PCI) foi realizado em 2.124 pacientes com fibrilação atrial não-valvular submetidos à ICP com colocação de stent para doença aterosclerótica primária para comparar a segurança de dois regimes de rivaroxabana e um regime de antagonista da vitamina K (AVK). Os pacientes foram randomizados na proporção de 1: 1: 1 para uma terapia total de 12 meses.

O grupo 1 recebeu rivaroxabana 15 mg uma vez ao dia (10 mg uma vez ao dia em pacientes com CICr: 30 a <50 ml / min) mais inibidor de P2Y12 (antiplaquetário). O grupo 2 recebeu rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia mais DAPT (terapia antiplaquetária dupla, clopidogrel 75 mg [ou inibidor P2Y12 alternativo] mais ácido acetilsalicílico em baixa dose [AAS]) durante 1, 6 ou 12 meses seguido de rivaroxabana 15 mg (ou 10 mg para indivíduos com CICr: 30 a <50 mL / min) uma vez ao dia mais baixas doses de AAS.

O grupo 3 recebeu AVK em dose-ajustada mais DAPT durante 1, 6 ou 12 meses seguido por AVK em dose-ajustada mais AAS em baixa dose.

O desfecho primário de segurança, eventos de sangramento clinicamente significativos, ocorreram em 109 (15,7%), 117 (16,6%) e 167 (24,0%) pacientes no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente (HR 0,59; IC 95% 0,47-0,76; p <0,001 e HR 0,63; IC 95% 0,50- 0,80; p <0,001; respectivamente). O desfecho secundário (composto de eventos cardiovasculares, morte cardiovascular (CV) infarto do miocárdio (IM) ou AVC) ocorreu em 41 (5,9%), 36 (5,1%) e 36 (5,2%) indivíduos no grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente. Cada um dos regimes de rivaroxabana mostrou uma redução significativa nos eventos de sangramento clinicamente significativo em comparação com o regime AVK em pacientes com fibrilação atrial não-valvular que foram submetidos a uma ICP com colocação de stent.

➤ Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes

O programa clínico de rivaroxabana foi desenhado para demonstrar a eficácia do medicamento no tratamento inicial e continuado de trombose venosa profunda (TVP) aguda e embolia pulmonar (EP)

e na prevenção de TVP e de EP recorrentes.

Mais de 12.800 pacientes foram estudados em quatro estudos clínicos de fase III, randomizados, controlados (EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP e EINSTEIN Extension e EINSTEIN CHOICE) e adicionalmente foi realizada uma análise combinada predefinida dos estudos Einstein TVP e Einstein EP (veja Tabela 5). A duração total do tratamento combinado em todos os estudos foi de até 21 meses. No estudo EINSTEIN TVP, 3.449 pacientes com TVP aguda foram estudados para o tratamento de TVP e prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para as três semanas iniciais de tratamento da TVP aguda, uma dose de 15 mg de rivaroxabana foi administrada duas vezes ao dia. Isto foi seguido por uma dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia.

No estudo EINSTEIN EP, 4.832 pacientes com EP aguda foram estudados para o tratamento de EP e prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para o tratamento inicial de EP aguda, uma dose de 15 mg de rivaroxabana foi administrada duas vezes ao dia por três semanas. Isso foi seguido por uma dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia.

Em ambos os estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP, o regime de tratamento comparador consistiu em administrar enoxaparina por pelo menos cinco dias em combinação com antagonista da vitamina K até que o valor de TP/RNI atingisse a faixa terapêutica ($\geq 2,0$). O tratamento foi continuado com o antagonista da vitamina K com dose ajustada para manter os valores de TP/RNI dentro da faixa terapêutica de 2,0 a 3,0.

No estudo EINSTEIN Extension, 1.197 pacientes com TVP ou EP foram estudados para a prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador. A rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia foi comparada com placebo.

Os estudos EINSTEIN TVP, EP e Extension usaram os mesmos desfechos primário e secundário de eficácia predefinidos. O desfecho primário de eficácia foi TEV recorrente sintomático, definido como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O desfecho secundário de eficácia foi definido como o composto de TVP recorrente, EP não fatal e mortalidade por todas as causas.

No estudo EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacientes com TVP e/ou EP sintomática confirmada que completaram 6-12 meses de tratamento anticoagulante foram estudados para a prevenção de EP fatal ou TVP ou EP recorrente sintomática não fatal. Os pacientes com indicação de anticoagulação com dose terapêutica continuada foram excluídos do estudo. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo da data de randomização individual (mediana: 351 dias). A rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia e a rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia foram comparados com 100 mg de ácido acetilsalicílico uma vez ao dia.

O desfecho primário de eficácia foi a TEV recorrente sintomático, definido como o composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O desfecho secundário de eficácia foi o composto do desfecho primário de eficácia, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou embolia sistêmica não sistema nervoso central.

No estudo EINSTEIN TVP (veja Tabela 3), a rivaroxabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário.

O benefício clínico líquido (NCB – Net Clinical Benefit) pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com HR de 0,67 ((IC 95% = 0,47 - 0,95), valor nominal $p = 0,027$) a favor da rivaroxabana.

As taxas de incidência para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) assim como o desfecho secundário de segurança (eventos de sangramento importante), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

No estudo EINSTEIN EP (veja Tabela 4) a rivaroxabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário ($p = 0,0026$ (teste para não- inferioridade); hazard ratio: 1,12 (0,75 – 1,68)).

O benefício clínico global pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com um HR de 0,85 ((IC 95% = 0,63 – 1,14), valor nominal $p = 0,275$)).

Foi conduzida uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP (veja Tabela 5).

No estudo EINSTEIN Extension (veja Tabela 6), a rivaroxabana foi superior ao placebo para os desfechos primário e secundário de eficácia. Para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante) houve uma taxa de incidência mais alta, numericamente não significativa, para pacientes tratados com rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo. O desfecho de

segurança secundário (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) demonstrou taxas mais altas para pacientes tratados com rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo.

No estudo EINSTEIN CHOICE, rivaroxabana 20 mg e 10 mg foram ambos superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico para o desfecho primário de eficácia. O desfecho secundário de eficácia foi significativamente reduzido quando comparado com rivaroxabana) 20 mg ou 10 mg vs. 100 mg ácido acetilsalicílico. O desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importantes) foi semelhante nos pacientes tratados com rivaroxabana 20 mg e 10 mg 1x/dia, em comparação com 100 mg de ácido acetilsalicílico. O desfecho secundário de segurança (sangramento não importante associado à interrupção do tratamento por mais de 14 dias) foi semelhante quando comparado rivaroxabana 20 mg ou 10 mg vs. 100 mg de ácido acetilsalicílico. Os resultados foram consistentes entre os pacientes com TEV provocado e não provocado (ver Tabela 7). Em uma análise pré-especificada do benefício clínico líquido (NCB – Net Clinical Benefit) (desfecho primário de eficácia mais eventos de sangramento importantes) do EINSTEIN CHOICE, foram relatados uma HR de 0,44 (IC 95% 0,27 - 0,71; p = 0,0009) para rivaroxabana 20 mg 1x/dia vs. 100 mg de ácido acetilsalicílico 1x/dia e uma HR de 0,32 (IC 95% 0,18 - 0,55; p <0,0001) para rivaroxabana 10 mg 1x/dia vs. 100 mg de ácido acetilsalicílico 1x/dia.

Tabela 3: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN TVP

População do Estudo	3.449 pacientes com trombose venosa profunda aguda sintomática	
Dose e Duração do Tratamento	rivaroxabana 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=1.731	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV recorrente sintomático*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recorrente sintomática	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recorrente sintomática	14 (0,8%)	28 (1,6%)
TVP e EP sintomáticas	1 (0,1%)	0
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventos de sangramento importante	14 (0,8%)	20 (1,2%)

*p: < 0,0001 (não inferioridade), 0,076 (superioridade); HR: 0,68 (0,44 – 1,04)

Tabela 4: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN EP

População do Estudo	4.832 pacientes com embolia pulmonar aguda sintomática	
Dose e Duração do Tratamento	rivaroxabana 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=2.419	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV recorrente sintomático*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recorrente sintomática	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recorrente sintomática	18 (0,7%)	17 (0,7%)

TVP e EP sintomáticas	0	2 ($< 0,1\%$)
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventos de sangramento importante	26 (1,1%)	52 (2,2%)

*p: $< 0,0026$ (não inferioridade); HR: 1,12 (0,75 – 1,68)

Tabela 5: Resultados de eficácia e segurança dos estudos de fase III EINSTEIN TVP e EINTEIN EP

População do Estudo	8.281 pacientes com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar agudas sintomáticas	
Dose e Duração do Tratamento	rivaroxabana 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=4.150	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV recorrente sintomático*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recorrente sintomática	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recorrente sintomática	32 (0,8%)	45 (1,1%)
TVP e EP sintomáticas	1 ($< 0,1\%$)	2 ($< 0,1\%$)
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Eventos de sangramento importante	40 (1,0%)	72 (1,7%)

*p: $< 0,001$ (não inferioridade); HR: 0,89 (0,66 – 1,19)

Tabela 6: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN Extension

População do Estudo	1.197 pacientes em tratamento continuado e em prevenção de tromboembolismo venoso recorrente	
Dose e Duração do Tratamento	rivaroxabana 20 mg 1 x/dia 6 ou 12 meses N=602	Placebo 6 ou 12 meses N=594
TEV recorrente sintomático*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recorrente sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recorrente sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eventos de sangramento importante	4 (0,7%)	0 (0,0%)

* p: < 0,0001 (superioridade); HR: 0,19 (0,09 - 0,39)

Tabela 7: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN CHOICE

População do Estudo	3.396 pacientes em prevenção continuada de tromboembolismo venoso recorrente		
Dose do Tratamento	rivaroxabana 20 mg 1 x/dia N=1.107	rivaroxabana 10 mg 1 x/dia N=1.127	AAS 100 mg 1 x/dia N=1.131
Mediana da Duração do Tratamento [intervalo interquartil]	349 [189-362] dias	353 [190-362] dias	350 [186-362] dias
TEV recorrente sintomático	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recorrente sintomática	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recorrente sintomática	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Eventos de sangramento importante	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)

* p: < 0,001 (superioridade) rivaroxabana 20 mg 1x/dia vs. AAS 100 mg 1x/dia; HR: 0,34 (0,20 - 0,59)

** p: < 0,001 (superioridade); rivaroxabana 10 mg 1x/dia vs. AAS 100 mg 1x/dia; HR: 0,26 (0,14 - 0,47)

Além do programa EINSTEIN de fase III, foi realizado um estudo de coorte aberto, prospectivo, não intervencional (XALIA) com adjudicação central de desfecho, incluindo TEV recorrente, sangramento importante e morte. Foram incluídos 5.142 pacientes com TVP aguda para investigar a segurança a longo prazo de rivaroxabana em comparação com a terapia de anticoagulação padrão em condições de mundo real. As taxas de sangramento importante, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas de rivaroxabana foram de 0,7%, 1,4% e 0,5%, respectivamente. Foram ajustados os "hazard ratios" comparando rivaroxabana e padrão de cuidados para levar em conta as diferenças nas características basais do paciente. Os "hazard ratios" ajustados para sangramento importante, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas foram 0,77 (IC 95% 0,40-1,50), 0,91 (IC 95% 0,54-1,54) e 0,51 (IC 95% 0,24-1,07), respectivamente.

A rivaroxabana mostrou segurança e eficácia semelhantes em comparação com a anticoagulação padrão. Estes resultados em pacientes que foram observados na prática clínica de rotina são consistentes com aqueles observados no estudo EINSTEIN TVP.

➤ **Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em crianças e adolescentes com menos de 18 anos com peso igual ou superior a 30 kg**

Um total de 727 crianças com TEV agudo confirmado, das quais 528 receberam rivaroxabana, foi estudado em seis estudos pediátricos multicêntricos abertos. A dose ajustada ao peso corporal em pacientes desde o nascimento até <18 anos resultou em exposição à rivaroxabana semelhante à observada em pacientes adultos com TVP tratados com dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia, conforme confirmado no estudo de fase III (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

O estudo de fase III EINSTEIN Junior foi um estudo clínico multicêntrico aberto, randomizado e com controle ativo com 500 pacientes pediátricos (do nascimento até <18 anos de idade) com TEV agudo confirmado. Havia 276 crianças de 12 a <18 anos, 101 crianças de 6 a <12 anos, 69

crianças de 2 a <6 anos e 54 crianças de <2 anos.

O índice de TEV foi classificado como TEV relacionado a cateter venoso central (CVC-TEV), trombose das veias cerebrais e dos seios venosos (TVC), e todos os outros incluindo TVP e EP (não CVC-TEV). A apresentação mais comum de índice de trombose em crianças de 12 a <18 anos foi não-CVC-TEV em 211 (76,4%); em crianças de 6 a <12 anos e de 2 a <6 anos foi CVST em 48 (47,5%) e 35 (50,7%), respectivamente; e em crianças <2 anos foi CVC-TEV em 37 (68,5%). O TEV foi provocado por fatores de risco persistentes, transitórios ou ambos persistentes e transitórios em 438 (87,6%) crianças.

Os pacientes receberam tratamento inicial com doses terapêuticas de HNF, HBPM ou fondaparinux por pelo menos 5 dias e foram randomizados 2:1 para receber tanto doses de rivaroxabana ajustadas ao peso corporal quanto grupo comparador (heparinas, antagonista de vitamina K [VKA]) para um período de tratamento do estudo principal de 3 meses (1 mês para crianças <2 anos com CVC-TEV). No final do período de tratamento do estudo principal, o teste de diagnóstico por imagem, que foi obtido no início do estudo, foi repetido, se clinicamente viável. O tratamento do estudo poderia ser interrompido neste ponto ou, a critério do investigador continuado por até 12 meses (para crianças <2 anos com CVC-TEV até 3 meses) no total.

O desfecho primário de eficácia foi TEV sintomático recorrente. O principal desfecho de segurança foi o composto de sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante (CRNMB). Todos os principais desfechos de eficácia e segurança foram adjudicados centralmente por um comitê cego independente para a alocação de tratamento.

Os principais resultados de eficácia e segurança são mostrados nas Tabelas 8 e 9 abaixo. Houve numericamente menos TEVs recorrentes sintomáticos com rivaroxabana do que com o grupo comparador, para uma razão de risco (HR) de 0,40 (IC de 95% 0,11 - 1,41). O composto de sangramento maior e CRNMB foi relatado em taxas numericamente mais altas para pacientes tratados com rivaroxabana com um HR de 1,58 (IC de 95% 0,51 - 6,27). O benefício clínico líquido pré-especificado (TEV recorrente sintomático mais eventos de sangramentos maiores) foi relatado com um HR de 0,30 (IC de 95% 0,08 - 0,93) em favor de rivaroxabana. A normalização da carga de trombo em imagens repetidas ocorreu mais frequentemente com o tratamento com rivaroxabana, com uma razão de chances de 1,73 (IC de 95% 1,14 - 2,62) em favor da rivaroxabana. Esses achados foram geralmente semelhantes entre as faixas etárias.

Tabela 8: Resultados de eficácia no final do período principal de tratamento

Evento	rivaroxabana (N=335*)	Grupo comparador (N=165*)
TEV recorrente (desfecho de eficácia primário)	4 (1,2%)	5 (3,0%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração assintomática em imagens repetidas	5 (1,5%)	6 (3,6%)
Composto: TEV recorrente sintomático + deterioração	21 (6,3%)	19 (11,5%)

assintomática + sem alteração na imagem repetida		
Normalização na imagem repetida	128 (38,2%)	43 (26,1%)
Composto: TEV recorrente sintomático + sangramento maior (benefício clínico líquido)	4 (1,2%)	7 (4,2%)
Embolia pulmonar Fatal ou não-fatal	1 (0,3%)	1 (0,6%)

* FAS = conjunto de análise completo, todas as crianças que foram randomizadas

Tabela 9: Resultados de segurança no final do período principal do tratamento

	rivaroxabana (N= 329*)	Grupo comparador (N= 162*)
Composto: sangramento maior + CRNMB (desfecho de segurança principal)	10 (3,0%)	3 (1,9%)
Sangramento Maior	0 (0,0%)	2 (1,2%)

*SAF = conjunto de análise de segurança, todas as crianças que foram randomizadas e receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo

O perfil de eficácia e segurança de rivaroxabana foi semelhante entre a população pediátrica com TEV e a população adulta com TVP/EP.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

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

- Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa em humanos. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana de um modo dose-dependente com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (o valor de r é igual a 0,98) se for usado o reagente Neoplastin[®] (tromboplastina liofilizada obtida a partir de cérebro de coelho) para a realização deste ensaio. Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos porque a RNI (Razão Normalizada Internacional) é calibrada e validada somente para cumarínicos e não pode ser usada para qualquer outro anticoagulante. Em pacientes recebendo rivaroxabana para tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e de EP recorrentes, os valores correspondentes aos percentis 5/95 para o TP (Neoplastin[®]) 2-4 horas depois da ingestão do

comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 17 a 32 segundos para 15 mg duas vezes ao dia ou de 15 a 30 segundos para 20 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Em pacientes com fibrilação atrial não-valvular recebendo rivaroxabana para a prevenção de AVC e embolia sistêmica, os percentis 5/95 para o TP (Neoplastin®) 1-4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 14 a 40 segundos em pacientes tratados com 20 mg uma vez ao dia e de 10 a 50 segundos em pacientes com insuficiência renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o HepTest® também se prolongam dependendo da dose; entretanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico da rivaroxabana.

Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico de rotina com rivaroxabana. Entretanto, se indicado clinicamente, as concentrações de rivaroxabana podem ser mensuradas por testes de calibração quantitativa de fator anti-Xa (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

- População pediátrica

TP (reagente de neoplastina), TTPa e teste anti-Xa (com um teste quantitativo calibrado) apresentam uma correlação próxima com as concentrações plasmáticas em crianças. A correlação entre o anti-Xa e as concentrações plasmáticas é linear com uma taxa de variação próxima a 1. Podem ocorrer discrepâncias individuais com valores de anti-Xa maiores ou menores em comparação com as concentrações plasmáticas correspondentes.

Não há necessidade de monitoramento de rotina dos parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico com rivaroxabana. No entanto, se clinicamente indicado, as concentrações de rivaroxabana podem ser medidas por testes anti-Fator Xa quantitativos calibrados (ver "Propriedades Farmacocinéticas"). O limite inferior de quantificações deve ser considerado quando o teste anti-Xa é usado para quantificar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana em crianças.

- Populações especiais de pacientes

- Pacientes com próteses valvulares cardíacas submetidos recentemente a TAVR

No estudo randomizado, aberto, controlado por ativo, orientado por evento, multicêntrico de Fase III GALILEO, 1644 pacientes foram randomizados, tanto para uma estratégia baseada em rivaroxabana quanto para uma estratégia baseada em antiagregante plaquetário, de 1 a 7 dias após uma sucedida substituição da válvula aórtica transcater. Pacientes com fibrilação atrial prévia ou com indicação para anticoagulantes orais em curso foram excluídos.

O principal objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança da estratégia de tratamento baseada em rivaroxabana (10 mg de rivaroxabana, uma vez ao dia, mais 75-100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), uma vez ao dia, por 90 dias seguido por rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia) comparado ao tratamento padrão (75 mg de clopidogrel uma vez ao dia mais 75-100 mg de ácido acetilsalicílico, uma vez ao dia, por 90 dias seguido por ácido acetilsalicílico, uma vez ao dia). O estudo foi encerrado precocemente devido a um desequilíbrio em eventos tromboembólicos e óbito.

Na análise de intenção de tratar (ITT), o desfecho primário de eficácia, por exemplo eventos tromboembólicos e óbito, ocorreu em 105 pacientes (9,8 por 100 pacientes-ano) no braço rivaroxabana e em 78 pacientes (7,21 por 100 pacientes-ano) no braço de antiagregante plaquetário. A razão de risco (HR) foi de 1,35 (IC 95%: 1,01; 1,81). Na análise durante o tratamento, o desfecho primário de eficácia ocorreu em 68 pacientes (8,11 por 100 pacientes-ano) no braço rivaroxabana comparado com 63 pacientes (6,6 por 100 pacientes-ano) no braço de antiagregante plaquetário; a razão de risco (HR) foi 1,21 (IC 95%: 0,86; 1,70).

Na análise de intenção de tratar (ITT), o desfecho primário de segurança, por exemplo composto de risco de vida, incapacitante ou sangramento maior, ocorreu em 46 pacientes (4,29 por 100 pacientes-ano) no braço de rivaroxabana em comparação com 31 pacientes (2,83 por 100 pacientes-ano) no braço de antiagregante plaquetário; a razão de risco (HR) foi 1,50 (IC 95% 0,95; 2,37).

- Pacientes com síndrome antifosfolípide triplo positivo de alto risco

Em um estudo patrocinado pelo investigador multicêntrico randomizado, aberto, com o desfecho de adjudicação cego, a rivaroxabana foi comparada à varfarina em pacientes com histórico de trombose, com diagnóstico de síndrome antifosfolípide e com alto risco de eventos tromboembólicos (positivo para todos os três testes antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta 2-glicoproteína I). O estudo foi encerrado prematuramente após a inclusão de 120 pacientes devido a um excesso de eventos dentre os pacientes no braço da rivaroxabana. O seguimento médio foi de 569 dias. Cinquenta e nove pacientes foram randomizados para 20 mg de rivaroxabana (15 mg para pacientes com "clearance" de creatinina <50 mL / min) e 61 para varfarina (INR 2,0-3,0). Eventos tromboembólicos ocorreram em 12% dos pacientes randomizados para rivaroxabana (4 AVCs isquêmico e 3 infartos do miocárdio). Nenhum evento foi relatado em pacientes randomizados para varfarina. Sangramento importante ocorreu em 4 pacientes (7%) do grupo rivaroxabana e 2 pacientes (3%) do grupo varfarina.

➤ Propriedades farmacocinéticas

- Absorção e biodisponibilidade

A seguinte informação é baseada nos dados obtidos em adultos.

A rivaroxabana é rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

Devido ao grau reduzido de absorção, uma biodisponibilidade oral de 66% foi determinada para o comprimido de 20 mg sob condições de jejum. Quando rivaroxabana 20 mg comprimidos é tomado junto com alimentos, aumentos na AUC média ao redor de 39% foram observados quando comparados a ingestão sob condições de jejum, indicando absorção quase completa e elevada biodisponibilidade oral. A rivaroxabana 15 mg e 20 mg devem ser tomados com alimentos (ver "Posologia e Modo de Usar"). Sob condições de alimentação, rivaroxabana 15 mg e 20 mg comprimidos demonstraram proporcionalidade de dose.

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

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

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

População pediátrica

Crianças receberam comprimido de rivaroxabana durante ou logo após a refeição ou ingestão de alimentos e com uma porção usual de líquido para garantir uma dosagem confiável em crianças.

Tal como nos adultos, a rivaroxabana é prontamente absorvida após administração oral na forma de comprimidos em crianças.

Não há dados farmacocinéticos disponíveis após administração intravenosa em crianças, de modo que a biodisponibilidade absoluta do rivaroxabana em crianças é desconhecida.

Verificou-se uma diminuição na biodisponibilidade relativa para doses crescentes (em mg/kg de peso corporal), sugerindo limitações de absorção para doses mais elevadas, mesmo quando administradas com alimentos.

A rivaroxabana 15 mg ou 20 mg comprimidos devem ser tomadas com a refeição ou com alimentos (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Distribuição

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

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas em crianças. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis após a administração intravenosa de rivaroxabana para crianças. V_{ss} estimado por meio de modelagem farmacocinética populacional em crianças (faixa etária 0-18 anos) após a administração oral de rivaroxabana depende do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica, com uma média de 113 L para um indivíduo com peso corporal de 82,8 kg.

- Metabolismo e eliminação

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

A rivaroxabana é metabolizada por meio de CYP3A4, CYP2J2 e de mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da fração morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação.

Com base em investigações "in vitro", a rivaroxabana é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína-P) e Bcrp (proteína de resistência ao câncer de mama). A rivaroxabana inalterada é o composto mais importante no plasma humano, não estando presentes metabólitos maiores ou ativos circulantes. Com uma depuração sistêmica de cerca de 10 L/h, a rivaroxabana pode ser classificada como um fármaco de baixa depuração. A eliminação da rivaroxabana do plasma ocorreu com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

População pediátrica

Não há dados de metabolismo disponíveis específicos para crianças. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis após a administração intravenosa de rivaroxabana para crianças. CL estimado por meio de modelagem farmacocinética populacional em crianças (faixa etária 0-<18 anos) após a administração oral de rivaroxabana é dependente do peso corporal e pode ser descrito com uma função alométrica, com uma média de 8 L/h para um sujeito com peso corporal de 82,8 kg. Os valores geométricos médios estimados para as meias-vidas de disposição ($t_{1/2}$) por meio da modelagem farmacocinética (PK) populacional diminuem com a diminuição da idade e variaram de 4,2h em adolescentes a aproximadamente 3h em crianças de 2-12 anos de idade até 1,9 e 1,6h em crianças de 0,5 - <2 anos e menos de 0,5 anos, respectivamente.

- Pacientes geriátricos

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

- Gênero

Em adultos, não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver "Posologia e Modo de Usar"). Uma análise exploratória não revelou diferenças relevantes na exposição à rivaroxabana entre crianças do sexo masculino e feminino.

- Peso Corporal

Em adultos, pesos corpóreos extremos (<50 kg vs >120 kg) tiveram apenas pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabana (menos de 25%) (ver "Posologia e Modo de Usar"). Em crianças, a rivaroxabana é administrada com base no peso corporal. Uma análise exploratória em crianças não revelou um impacto relevante de baixo peso ou obesidade na exposição à rivaroxabana.

- Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas na indicação de prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em fibrilação atrial não-valvar, em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

- Diferenças étnicas

Em adultos, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre pacientes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica (ver "Posologia e Modo de Usar"). Uma análise exploratória não revelou diferenças interétnicas relevantes na exposição à rivaroxabana entre crianças japonesas, chinesas ou asiáticas fora do Japão e da China em comparação com a respectiva população pediátrica em geral.

Informações adicionais sobre populações especiais

- Insuficiência hepática

Não há dados clínicos disponíveis em crianças com insuficiência hepática. Em adultos, o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da rivaroxabana foi estudado em indivíduos categorizados de acordo com a classificação Child Pugh, um procedimento padrão no desenvolvimento clínico. O propósito original da classificação Child Pugh é avaliar o prognóstico da doença hepática crônica, principalmente cirrose. Em pacientes nos quais o uso de anticoagulantes é pretendido, o aspecto crítico da insuficiência hepática é a redução da síntese de fatores de coagulação normais no fígado. Uma vez que este aspecto é considerado em apenas uma das cinco medições clínicas/bioquímicas que compõem o sistema de classificação Child Pugh, o risco de sangramento em pacientes pode não ser claramente correlacionado com esta classificação. A decisão de tratar os pacientes com anticoagulantes deve ser, portanto, tomada independentemente da classificação Child Pugh. A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C. Pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética da rivaroxabana (aumento de 1,2 vezes da AUC, em média), próximas das de seu respectivo grupo controle saudável.

Nenhuma diferença relevante nas propriedades farmacodinâmicas foi observada entre estes grupos.

Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (classificados como Child Pugh B), a média da AUC da rivaroxabana foi significativamente aumentada em 2,3 vezes comparada com voluntários saudáveis, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significativa doença hepática. A AUC da fração não-ligada foi aumentada em 2,6 vezes. Não há dados em pacientes com insuficiência hepática grave.

A inibição da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 2,6 quando comparada a voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 2,1. O teste global de coagulação TP avalia a via extrínseca que compreende os fatores de coagulação VII, X, V, II e I que são sintetizados no fígado.

Pacientes com insuficiência hepática moderada foram mais sensíveis à rivaroxabana, resultando em uma relação mais acentuada de Farmacocinética/Farmacodinâmica entre concentração e TP. Não há dados disponíveis para pacientes Child Pugh C (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Contraindicações").

- Insuficiência renal

Não há dados clínicos disponíveis em crianças com 1 ano de idade ou mais com insuficiência renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular <50 mL/min /1,73 m²).

Em adultos, houve um aumento na exposição à rivaroxabana inversamente correlacionada com a diminuição da função renal, como avaliado pela medida da depuração de creatinina.

Em indivíduos com insuficiência renal leve (ClCr \leq 80-50 mL/min), moderada (ClCr < 50- 30 mL/min) ou grave (ClCr < 30-15 mL/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxabana (AUC) foram 1,4; 1,5 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, comparadas com voluntários saudáveis (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções").

Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções").

Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave, a inibição total da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 1,5; 1,9 e 2,0, respectivamente, quando comparada com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 1,3; 2,2 e 2,4, respectivamente. Não há dados em pacientes com ClCr < 15 mL/min.

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

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

- Administração Concomitante de Potentes Indutores da CYP3A4

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

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

Não há dados disponíveis sobre o uso concomitante de potentes indutores da CYP3A4 em crianças.

- Dados farmacocinéticos em pacientes

Em pacientes adultos recebendo rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia para o tratamento de TVP aguda, a média geométrica da concentração (intervalo de 90%) em 2 – 4h e cerca de 24h após a dose (representando aproximadamente concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de dose) foi de 215 (22 - 535) e 32 (6 - 239) µg/L, respectivamente.

Em pacientes pediátricos com TEV agudo recebendo rivaroxabana ajustada pelo peso corporal, levando a uma exposição semelhante à de pacientes adultos com TVP que

receberam uma dose diária de 20 mg, as concentrações médias geométricas (intervalo de 90%) em intervalos de tempo de amostragem representando aproximadamente as concentrações máximas e mínimas durante o intervalo de dose estão resumidos na Tabela 10:

Tabela 10: Resumos de estatísticas (média geométrica [intervalo de 90%]) das concentrações plasmáticas de rivaroxabana em estado estacionário (µg/L) por dose recomendada e idade

Intervalos de tempo									
Uma vez ao dia	N	12- <18 anos	N	6 -<12 anos					
Após 2,5-4h	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)					
Após 20-24h	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)					
Duas vezes ao dia	N	6-<12 anos	N	2 -<6 anos	N	0,5 - <2 anos			
Após 2,5-4h	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.			
Após 10-16h	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)			
Três vezes ao dia	N	2 -<6 anos	N	Nascimento -<2 anos	N	0,5 - <2 anos	N	Nascimento-<0,5 anos	
Após 0,5-3h	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)	
Após 7-8h	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)	

nc=não calculado

Valores abaixo de LLOQ (limite inferior de quantificação) foram substituídos por 1/2 LLOQ para o cálculo das estatísticas (LLOQ = 0,5 µg /L)

➤ Dados de segurança pré-clínicos

A avaliação de segurança pré-clínica em dados de estudos convencionais e apropriados de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e de doses repetidas, genotoxicidade, fototoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução não revelaram riscos especiais para humanos.

Não foi observada toxicidade órgão-específica da rivaroxabana até a mais alta dose testada.

- Segurança farmacológica

As funções cardiovascular, respiratória e do SNC não foram afetadas. Não se observou potencial pró-arritmogênico.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na motilidade gastrointestinal, função hepática, função renal e níveis de glicose sanguínea.

- Toxicidade aguda e de doses repetidas

002629

A rivaroxabana mostrou baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos.

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

- Carcinogenicidade

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

A rivaroxabana não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos.

- Toxicologia para a reprodução

A rivaroxabana foi testada em estudos de toxicidade para o desenvolvimento em níveis de exposição de até 14 vezes (rato) e de até 33 vezes (coelho) acima da exposição terapêutica em humanos. O perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidade materna causada por efeitos farmacodinâmicos exagerados. Até a dose mais alta testada, não se identificou potencial teratogênico primário (ver "Gravidez e lactação").

A radioatividade relacionada à [¹⁴C] rivaroxabana penetrou a barreira placentária em ratos.

Em nenhum dos órgãos e tecidos fetais, a exposição, em termos de concentrações máximas ou AUC, excedeu a exposição sanguínea materna. A exposição média nos fetos, baseada na AUC (0 - 24), alcançou cerca de 20% da exposição no sangue materno. As glândulas mamárias tinham uma AUC aproximadamente equivalente à do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver "Gravidez e lactação").

A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver "Gravidez e lactação").

- Lactação

Administrou-se [¹⁴C] rivaroxabana por via oral a ratas Wistar lactantes (dias 8 a 10 do pós-parto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal.

A radioatividade relacionada à [¹⁴C] rivaroxabana foi secretada no leite das ratas lactantes apenas em uma pequena extensão em relação à dose administrada: a quantidade estimada de radioatividade excretada com o leite foi de 2,12% da dose materna no prazo de 32 horas após a administração (ver "Gravidez e lactação").

- Genotoxicidade

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

- Toxicidade juvenil

A rivaroxabana foi testada em ratos juvenis até a duração do tratamento de 3 meses, começando no dia 4 pós-nascimento. A rivaroxabana foi geralmente bem tolerada, exceto por sinais indicando farmacodinâmica exagerada. Nenhuma evidência de toxicidade órgão-alvo específica foi observada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (ver "Composição"); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ **Pacientes com próteses valvulares cardíacas**

A rivaroxabana não é recomendada para trombopprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR), baseado nos dados de um estudo clínico randomizado, controlado comparando um regime de rivaroxabana a um regime de antiagregante plaquetário (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

A segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estudadas em pacientes com outras próteses de válvulas cardíacas ou outros procedimentos valvulares; portanto, não há dados para suportar que a rivaroxabana forneça anticoagulação adequada nestas populações de pacientes.

➤ **Pacientes com síndrome antifosfolípide triplo positivo de alto risco**

A rivaroxabana não é recomendada em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva (para anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos antibeta 2-glicoproteína I), uma vez que o tratamento com rivaroxabana está associado a um aumento da taxa de eventos trombóticos recorrentes comparados com antagonistas da vitamina K (AVK) (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

➤ **Medicação concomitante**

Não há dados clínicos disponíveis em crianças recebendo tratamento sistêmico concomitante com potentes inibidores da CYP 3A4 e gp-P.

A rivaroxabana não é recomendada em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores das proteases do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas da rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento do risco de sangramentos (ver “Interações Medicamentosas”).

Dados clínicos limitados estão disponíveis em crianças recebendo inibidores moderados da CYP 3A4. O antimicótico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem menor efeito na exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (ver “Interações Medicamentosas”).

➤ **Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: Insuficiência renal**

A rivaroxabana deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal que estejam recebendo comedições que levem ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (ver “Interações Medicamentosas”).

➤ **Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular, tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: Insuficiência renal**

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

Em virtude dos dados clínicos limitados, a rivaroxabana deve ser utilizada com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto, o uso de rivaroxabana não é recomendado nestes pacientes (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Após o início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas (ver “Interações Medicamentosas”).

➤ **Tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em pacientes pediátricos:**

Insuficiência renal

A rivaroxabana não é recomendada para crianças com 1 ano ou mais com insuficiência renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular < 50 mL/min/1,73 m²), pois não há dados clínicos disponíveis.

➤ **Risco de sangramento**

A rivaroxabana, como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:

- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- doença gastrointestinal ulcerativa ativa;
- ulcerações gastrintestinais recentes;

- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinhais ou intracerebrais;
- cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente;
- bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.

O sangramento durante o tratamento antitrombótico pode desmascarar malignidades subjacentes ainda desconhecidas, em particular no trato gastrointestinal ou genitourinário.

Pacientes com doença maligna podem, simultaneamente, apresentar maior risco de sangramento e trombose. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser avaliado em relação ao risco de sangramento em pacientes com câncer ativo, dependendo da localização do tumor, terapia antineoplásica e estágio da doença.

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

Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrointestinal (ver “Interações Medicamentosas”).

Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.

➤ **Cirurgia e intervenções**

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, a rivaroxabana deve ser interrompida pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico. Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção.

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

➤ **Anestesia neuraxial (epidural/espinhal) e punção lombar**

Quando anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou uma punção espinhal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinhal que pode resultar em paralisia prolongada.

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

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

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

Não há experiência clínica com o uso de rivaroxabana 15 mg e 20 mg nestas situações. Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinhal) ou punção lombar, deve ser considerado o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo. No entanto, não é conhecido o momento exato para atingir um efeito anticoagulante considerado suficientemente baixo em cada paciente e deve ser avaliado em relação à urgência de um procedimento diagnóstico.

Para a remoção de um cateter epidural, e com base nas características farmacocinéticas gerais, deve-se esperar o tempo de pelo menos 2x a meia-vida do medicamento, ou seja, pelo menos 18 horas para pacientes adultos jovens e 26 horas para pacientes idosos, após a última administração de rivaroxabana (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

A rivaroxabana deve ser administrada, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter.

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

Não há dados disponíveis sobre o momento da colocação ou remoção do cateter neuraxial em crianças durante o tratamento com rivaroxabana. Descontinue rivaroxabana e considere anticoagulante parenteral de curta ação.

➤ **Prolongamento do QTc**

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de rivaroxabana (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

➤ **Informação sobre os excipientes**

Como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar rivaroxabana (ver “Composição”).

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto quer dizer que é essencialmente “livre de sódio”.

➤ **Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: pacientes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar** A rivaroxabana não é recomendada como uma alternativa à heparina não fracionada em pacientes com embolia pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas nestas situações clínicas.

➤ **Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular: Pacientes submetidos a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent.**

Os dados clínicos disponíveis foram gerados a partir de um estudo intervencionista com o objetivo primário de avaliar a segurança em pacientes com fibrilação atrial não-valvular submetidos à ICP com colocação de stent. Os dados sobre a eficácia nesta população são limitados (ver “Posologia e Modo de Usar – Informações adicionais para populações especiais” e “Propriedades farmacodinâmicas”).

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

A segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas em mulheres grávidas.

Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva (ver “Dados de segurança pré-clínicos”). Não se identificou potencial teratogênico primário.

Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana atravessa a placenta, o uso de rivaroxabana é contraindicado na gravidez (ver “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

- Lactação

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de rivaroxabana em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, a rivaroxabana só pode ser administrada depois de descontinuada a amamentação (ver “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

➤ **Mulheres em idade fértil/Contraceção**

A rivaroxabana deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Foram relatadas síncope e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas (ver “Reações Adversas”). Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A extensão das interações na população pediátrica não é conhecida. Os dados de interação abaixo mencionados obtidos em adultos e as advertências do item “Advertências e Precauções” devem ser levados em consideração para a população pediátrica.

➤ **Interações farmacocinéticas**

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

➤ **Inibição do CYP**

A rivaroxabana não inibe o CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ **Indução do CYP**

A rivaroxabana não induz o CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➤ **Efeitos na rivaroxabana**

O uso concomitante de rivaroxabana com inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica.

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

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

Portanto, a rivaroxabana não é recomendada em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores da protease do HIV (ver "Advertências e Precauções"). Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão.

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

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

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

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da $C_{m\acute{a}x}$. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e $C_{m\acute{a}x}$ e é considerado como clinicamente irrelevante (ver "Advertências e Precauções").

Em função de dados clínicos limitados disponíveis com dronedarona, a coadministração deve ser evitada.

A coadministração de rivaroxabana com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

O uso concomitante de rivaroxabana com outros indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. Indutores potentes da CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

➤ Interações farmacodinâmicas

Após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com rivaroxabana (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação (TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana (ver "Advertências e Precauções").

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética (com rivaroxabana 15 mg), mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor de GPIIb/IIIa (ver "Advertências e Precauções").

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de rivaroxabana (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver "Advertências e Precauções").

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para rivaroxabana (20 mg) ou de rivaroxabana (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 a 3,0) houve um aumento do tempo de protrombina (TP)/RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12), enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de rivaroxabana durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, PiCT e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina.

A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do

fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito da rivaroxabana (ver "Posologia e Modo de Usar").

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na C_{min} da rivaroxabana (24 horas após a ingestão anterior da rivaroxabana), uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo.

Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e rivaroxabana.

Tal como acontece com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de pacientes apresentarem um risco aumentado de sangramento em caso de uso concomitante com ISRSs ou IRSNs devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando usado concomitantemente no programa clínico de rivaroxabana, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante em todos os grupos de tratamento.

➤ **Alimentos e laticínios**

A rivaroxabana 15 mg e a rivaroxabana 20 mg devem ser administradas com alimentos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

➤ **Interações cuja existência não foi demonstrada**

Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato da CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato da CYP3A4 e gp-P).

A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H₂ ranitidina, do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana.

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando a rivaroxabana foi coadministrada com 500 mg de ácido acetilsalicílico.

➤ **Interações com parâmetros laboratoriais**

Os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, HepTest[®]) são afetados como esperado pelo modo de ação de rivaroxabana (ver "Propriedades Farmacodinâmicas").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade de rivaroxabana 15 mg e 20 mg é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

➤ **Características organolépticas**

A rivaroxabana 15 mg é um comprimido circular revestido na cor vermelha, biconvexo e liso. A rivaroxabana 20 mg é um comprimido circular revestido na cor marrom, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Dosagem e método de administração: Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular em adultos**

- Método de administração

Uso oral

- Dose usual recomendada

A dose recomendada é de 20 mg uma vez ao dia.

- Duração do tratamento

A terapia deve ser continuada enquanto os fatores de risco para AVC e embolia sistêmica persistirem.

- Método e frequência da administração

Deve ser ingerido um comprimido de 20 mg de rivaroxabana por dia.

A rivaroxabana 20 mg e a rivaroxabana 15 mg devem ser ingeridas com alimentos (ver "Propriedades

Farmacocinéticas”).

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento.

O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Doses esquecidas

Em caso de esquecimento de uma dose, o paciente deve tomar rivaroxabana imediatamente e continuar com a tomada uma vez ao dia, conforme recomendado, no dia seguinte.

Não deve ser tomada dose em dobro para compensar uma dose esquecida dentro do mesmo dia.

- Dose diária máxima

A dose máxima recomendada diariamente é 20 mg.

- Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes com insuficiência hepática

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver “Contraindicações” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (CICr): $\leq 80-50$ mL/min) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”). Para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (CICr): $< 50-30$ mL/min) ou grave (depuração de creatinina (CICr): $< 30-15$ mL/min) a dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (CICr: $< 30-15$ mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas da rivaroxabana são significativamente aumentadas, portanto, a rivaroxabana deve ser utilizada com precaução nestes pacientes (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso de rivaroxabana não é recomendado em pacientes com CICr < 15 mL/min (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para rivaroxabana

O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciada a terapia com rivaroxabana assim que o valor de RNI for $\leq 3,0$.

Em pacientes convertidos de AVKs para rivaroxabana, os valores de RNI serão falsamente elevados após a ingestão de rivaroxabana. O RNI não é válido para medir a atividade anticoagulante de rivaroxabana, e desta forma não deve ser usado para este fim (ver “Interações Medicamentosas”).

Convertendo de rivaroxabana para antagonistas de vitamina K (AVK)

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de rivaroxabana para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que a rivaroxabana pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de rivaroxabana para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja $\geq 2,0$. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, rivaroxabana e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de rivaroxabana).

Com a descontinuação de rivaroxabana, o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver “Interações Medicamentosas”).

Convertendo de anticoagulantes parenterais para rivaroxabana

Para pacientes que estejam atualmente recebendo um anticoagulante parenteral, a rivaroxabana deve ser iniciada 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Convertendo de rivaroxabana para anticoagulantes parenterais

Descontinue o uso de rivaroxabana e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de rivaroxabana seria administrada.

Pacientes submetidos a Intervenção Coronária Percutânea (ICP) com colocação de stent

Os pacientes com fibrilação atrial não-valorar submetidos a ICP com colocação de stent devem receber uma dose reduzida de 15 mg de rivaroxabana uma vez ao dia (ou 10 mg de rivaroxabana uma vez ao dia para pacientes com insuficiência renal moderada [ClCr: <50-30 mL/min]) associado a um inibidor de P2Y12 (e.x.: clopidogrel).

Este regime de tratamento é recomendado por no máximo 12 meses após a ICP com colocação de stent (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacodinâmicas"). Após o término da terapia antiplaquetária, a dose de rivaroxabana deve ser aumentada para a dose padrão para pacientes com fibrilação atrial não-valorar.

Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

➤ Dosagem e método de administração no tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes em adultos

- Método de administração

Uso oral

- Dose usual recomendada

A dose recomendada para o tratamento inicial de TVP e EP agudos é de 15 mg de rivaroxabana **duas vezes ao dia** para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg de rivaroxabana **uma vez ao dia** para a continuação do tratamento e para a prevenção da TVP e de EP recorrentes.

Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para TVP ou EP, a rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia ou a rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia é recomendada com base em uma avaliação de risco individual de TVP ou EP recorrente em relação ao risco de sangramento.

	Período de tempo	Esquema de dose	Dose diária total
Tratamento e prevenção de TVP ou EP recorrentes	Dia 1 - 21	15 mg duas vezes ao dia	30 mg
	Dia 22 em diante	20 mg uma vez ao dia	20 mg
Prevenção de TVP ou EP recorrentes	Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento para TVP ou EP	10 mg uma vez ao dia ou 20 mg uma vez ao dia, com base na avaliação risco-benefício do médico	10 mg ou 20 mg

- Duração do tratamento

Para TVP e EP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento (ver "Advertências e Precauções").

A terapia de curta duração (3 meses) deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada pelos principais fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia importante recente ou trauma).

A terapia de longa duração deve ser considerada em pacientes com TVP ou EP provocada por fatores de risco permanentes, TVP ou EP não provocada, ou história de TVP ou EP recorrente.

- Método e frequência da administração

Durante as primeiras 3 semanas de tratamento agudo, a rivaroxabana 15 mg deve ser tomada 2 vezes ao dia. Após as primeiras 3 semanas, o tratamento com rivaroxabana deve ser continuado com 20 mg uma vez ao dia. Após pelo menos 6 meses de tratamento, a rivaroxabana 10 mg ou 20 mg deve ser tomada uma vez ao dia (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

A rivaroxabana 15 mg e a rivaroxabana 20 mg devem ser tomadas junto com alimentos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de rivaroxabana pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento.

O comprimido de rivaroxabana triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Após a administração do comprimido triturado de rivaroxabana 15 mg ou de rivaroxabana 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Doses esquecidas

É essencial aderir ao esquema de dose recomendado.

Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com 15 mg duas vezes ao dia (dia 1 - 21), o paciente deve tomar a rivaroxabana imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg por dia do medicamento. Nesse caso, dois comprimidos de 15 mg podem ser tomados de uma só vez. O paciente deve continuar tomando a dose regular de 15 mg duas vezes ao dia no dia seguinte, conforme recomendado.

Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com uma ingestão ao dia, o paciente deve tomar a rivaroxabana imediatamente e continuar no dia seguinte com uma ingestão ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser dobrada no mesmo dia para compensar uma dose perdida.

- Dose diária máxima

A dose diária máxima recomendada é de 30 mg durante as três semanas iniciais do tratamento. Na fase de continuação do tratamento a dose diária máxima recomendada é de 20 mg.

- Informações adicionais para populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver “Contraindicações” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina (ClCr): \leq 80-50 mL/min) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

O tratamento para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina (ClCr): $<$ 50-30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina (ClCr): $<$ 30-15 mL/min) deve ser 15 mg duas vezes ao dia durante as três primeiras semanas. Posteriormente, quando a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia, a redução de dose de 20 mg uma vez por dia para 15 mg uma vez por dia deve ser considerada, se o risco de sangramento do paciente avaliado supera o risco de TVP e EP recorrente. A recomendação para o uso de 15 mg é baseada em modelo de Farmacocinética e não foi estudada em cenário clínico (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Quando a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia, não é necessário ajuste de dose.

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr $<$ 30-15 mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabana aumentam significativamente, portanto, a rivaroxabana deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

O uso de rivaroxabana não é recomendado para pacientes com ClCr $<$ 15 mL/min (ver “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para rivaroxabana

O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciado com rivaroxabana assim que os valores de RNI forem \leq 2,5.

Em pacientes convertidos de AVKs para rivaroxabana os valores de RNI serão falsamente elevados após a administração de rivaroxabana. A medida de RNI não é válida para medir a atividade anticoagulante de rivaroxabana, e desta forma não deve ser usada para este fim (ver “Interações Medicamentosas”).

Convertendo de rivaroxabana para antagonistas de vitamina K (AVK)

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de rivaroxabana para AVK. A

anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que a rivaroxabana pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de rivaroxabana para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja $\geq 2,0$. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, rivaroxabana e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de rivaroxabana).

Com a descontinuação de rivaroxabana, o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver “Interações Medicamentosas”).

Convertendo de anticoagulantes parenterais para rivaroxabana

Para pacientes recebendo atualmente um anticoagulante parenteral, a rivaroxabana deve ser iniciada 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Convertendo de rivaroxabana para anticoagulantes parenterais

Descontinue o uso de rivaroxabana e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de rivaroxabana seria administrada.

Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)

Rivaroxabana 15 mg e 20 mg comprimidos revestidos não é recomendado para uso em crianças com menos de 18 anos de idade em outras indicações que não para o tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Dosagem e método de administração no tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente crianças e adolescentes com menos de 18 anos com peso igual ou superior a 30 kg após o início do tratamento padrão de anticoagulação.**

- Método de administração

Uso oral

A rivaroxabana está disponível para uso pediátrico como comprimido.

Comprimidos

O paciente deve ser orientado a engolir o comprimido com líquido.

- Dose usual recomendada

Crianças e Adolescentes com menos de 18 anos

O tratamento com rivaroxabana para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade deve ser iniciado seguido de pelo menos 5 dias de tratamento inicial de anticoagulação com heparinas parenterais (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

A rivaroxabana é administrada com base no peso corporal utilizando a formulação mais adequada (ver Tabela 11).

- Peso corporal de 30 a 50 kg:

uma dose diária de 15 mg de rivaroxabana é recomendada. Esta é a dose diária máxima.

- Peso corporal igual ou superior a 50 kg:

uma dose diária de 20 mg de rivaroxabana é recomendada. Esta é a dose diária máxima.

Tabela 11: Cronograma de dose de rivaroxabana ajustado pelo peso corporal para crianças e adolescentes com menos de 18 anos em mg de comprimidos

<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Peso corporal (kg)</u>		<u>Regime [mg]</u>			<u>Dose diária total [mg]</u>
	<u>Comprimidos</u>	<u>30</u>	<u><50</u>	<u>15 mg</u>		
<u>≥ 50</u>			<u>20 mg</u>			<u>20 mg</u>

O peso das crianças deve ser monitorado e a dosagem revisada regularmente. Isso é para garantir que uma dose terapêutica seja mantida.

- Duração do tratamento

A terapia com rivaroxabana deve ser continuada por pelo menos 3 meses em crianças e adolescentes. O tratamento pode ser estendido por até 12 meses, quando clinicamente necessário. O risco-benefício da terapia continuada após 3 meses deve ser avaliado individualmente, levando em consideração o risco de trombose recorrente "versus" o risco potencial de sangramento.

- Método e frequência de administração

A rivaroxabana 15 mg ou 20 mg comprimidos devem ser tomados com alimentos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Deve ser tomado com intervalo de aproximadamente 24 horas.

Cada dose de rivaroxabana deve ser imediatamente seguida pela ingestão de uma porção típica de líquido. Esta porção típica pode incluir o volume de líquido usado na alimentação.

Caso o paciente cuspa a dose imediatamente ou vomite 30 minutos após receber a dose, uma nova dose deve ser administrada. No entanto, se o paciente vomitar mais de 30 minutos após a dose, a dose não deve ser administrada novamente e a próxima dose deve ser tomada conforme programado.

O comprimido não deve ser dividido na tentativa de fornecer uma fração da dose do comprimido.

Para crianças que não conseguem engolir comprimidos inteiros, quando forem prescritas doses de rivaroxabana 15 mg ou 20 mg, elas podem ser fornecidas triturando o comprimido de 15 mg ou 20 mg e misturando-o com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

A rivaroxabana comprimido triturado pode ser administrado por sonda nasogástrica ou gástrica. O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda nasogástrica ou gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar rivaroxabana. Evite a administração de rivaroxabana distal ao estômago. Após a administração, a sonda de alimentação deve ser lavada com água. Isso deve ser imediatamente seguido por alimentação nasogástrica ou gástrica (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Doses esquecidas

Uma dose esquecida deve ser tomada o mais rápido possível após ser percebido, mas apenas no mesmo dia. Se isso não for possível, o paciente deve pular a dose e continuar com a próxima dose conforme prescrito. O paciente não deve tomar duas doses para compensar uma dose esquecida.

No dia seguinte, a criança deve continuar com o regime regular uma vez ao dia.

- Informações adicionais para populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática

Não há dados clínicos disponíveis em crianças com insuficiência hepática.

A rivaroxabana é contraindicada em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante (ver "Contraindicações").

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Dados clínicos limitados em pacientes com comprometimento hepático moderado (Child Pugh B) indicam um aumento significativo da atividade farmacológica (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Não existem dados clínicos disponíveis em pacientes com comprometimento hepático grave (Child Pugh C) (ver "Contraindicações" e "Propriedades Farmacocinéticas").

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose para crianças e adolescentes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular: 50- $<$ 80 mL/min /1,73 m²), com base em dados em adultos e dados limitados em pacientes

pediátricos (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

A rivaroxabana não é recomendada para crianças e adolescentes com insuficiência renal moderada ou grave (taxa de filtração glomerular: <50 mL/min /1,73 m²), uma vez que não há dados clínicos disponíveis (ver “Advertências e Precauções”).

Convertendo de anticoagulantes parenterais para rivaroxabana

Para pacientes recebendo atualmente um anticoagulante parenteral, rivaroxabana deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Convertendo de rivaroxabana para anticoagulantes parenterais

Descontinue o uso de rivaroxabana e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de rivaroxabana seria administrada.

Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para rivaroxabana

O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciado com rivaroxabana assim que os valores de RNI forem $\leq 2,5$.

Em pacientes convertidos de AVKs para rivaroxabana, os valores de RNI serão falsamente elevados após a administração de rivaroxabana. A medida de RNI não é válida para medir a atividade anticoagulante de rivaroxabana, e desta forma não deve ser usada para este fim (ver “Interações Medicamentosas”).

Convertendo de rivaroxabana para antagonistas de vitamina K (AVK)

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de rivaroxabana para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que rivaroxabana pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Crianças convertidas de rivaroxabana para AVK precisam continuar com o rivaroxabana por 48 horas após a primeira dose de AVK. Após 2 dias de coadministração uma medida de RNI deve ser obtida antes da próxima dose programada de rivaroxabana. É aconselhável continuar a coadministração de rivaroxabana com AVK até que o valor de RNI seja $\geq 2,0$. Uma vez que rivaroxabana é descontinuado, o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver “Interações Medicamentosas”).

Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Peso corporal

A dose é determinada com base no peso corporal (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

A segurança de rivaroxabana foi avaliada em 20 (vinte) estudos de fase III que incluíram 70.021 pacientes expostos à rivaroxabana, conforme listado na tabela a seguir:

Número de pacientes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento nos estudos de fase III de rivaroxabana, conforme descrito abaixo:

Indicação investigada em estudos fase III	Número de pacientes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento

Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril (RECORD 1-4)	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados (MAGELLAN)	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes (EINSTEIN TVP, -EP, -EXT, -CHOICE)	6.790	Dia 1 – 21: 30 mg Dia 22 em diante: 20 mg Após pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular (ROCKET-AF, J-ROCKET)	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana aguda (SCA) (ATLAS ACS TIMI 51)	10.225	5 mg ou 10 mg respectivamente, em associação com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina.	31 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular, e prevenção de isquemia aguda dos membros e mortalidade em pacientes doença arterial coronariana (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) (COMPASS)	18.244	5 mg em associação com 100 mg AAS ou somente 10 mg	47 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral e prevenção de embolia sistêmica em pacientes com acidente vascular cerebral embólico recente de fonte indeterminada (NAVIGATE ESUS)	3.562	15 mg uma vez ao dia	24 meses
Prevenção de eventos de TEV sintomático e mortes relacionadas a TEV por um período de 45 dias após a alta hospitalar em pacientes com doença aguda de alto risco (MARINER)	5.982	10 (ou 7,5) mg uma vez ao dia	45 dias
Reduzindo o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em indivíduos com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana significativa após um episódio de insuficiência cardíaca descompensada (COMMANDER HF)	2.499	2,5 mg duas vezes ao dia combinado com AAS 100 mg	42 meses (ou > 1.260 dias)

Reduzindo a incidência cumulativa de TVP, EP e morte relacionada a TEV em indivíduos adultos com vários tipos de câncer com alto risco de desenvolver TEV (CASSINI)	405	10 mg uma vez ao dia	6,9 meses ou (207 dias)
Comparando uma estratégia antitrombótica baseada em rivaroxabana com uma estratégia com base antiplaquetária após a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR) para otimizar os resultados clínicos (GALILEO)	801	10 mg uma vez ao dia + baixa dose de AAS / após 90 dias 10 mg apenas	24 meses (ou 720 dias)
Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção de TEV recorrente em recém-nascidos a termo e crianças com idade inferior a 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão (EINSTEIN Junior Fase III)	329	Dose ajustada ao peso corporal para atingir uma exposição semelhante à observada em adultos tratados para TVP e EP com 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia	12 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes após procedimento recente de revascularização do membro inferior devido a DAP sintomática (VOYAGER PAD)	3.256	2,5 mg duas vezes ao dia combinado com AAS 100 mg	42 meses

*Pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana.

Taxas de eventos de sangramento e anemia em pacientes expostos a rivaroxabana nos estudos de fase III concluídos:

Indicação investigada em estudos fase III	Qualquer sangramento	Anemia
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril (RECORD 1-4)	6,8 % dos pacientes	5,9 % dos pacientes
Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados (MAGELLAN)	12,6 % dos pacientes	2,1 % dos pacientes
Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes (EINSTEIN TVP, -EP, -EXT, -CHOICE)	23 % dos pacientes	1,6 % dos pacientes
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular (ROCKET AF, J-ROCKET)	28 por 100 pacientes/ano	2,5 por 100 pacientes/ano
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana aguda (SCA) (ATLAS ACS TIMI 51)	22 por 100 pacientes/ano	1,4 por 100 pacientes/ano

Prevenção de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular, e prevenção de isquemia aguda dos membros e mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) (COMPASS)	6,7 por 100 pacientes/ano	0,15 por 100 pacientes/ano*
Prevenção de acidente vascular cerebral e prevenção de embolia sistêmica em pacientes com acidente vascular cerebral embólico recente de fonte indeterminada (NAVIGATE ESUS)	12,4 % dos pacientes	0,3 % dos pacientes*
Prevenção de eventos de TEV sintomático e mortes relacionadas a TEV por um período de 45 dias após a alta hospitalar em pacientes com doença aguda de alto risco (MARINER)	3,0 % dos pacientes	< 0,1 % dos pacientes*
Reduzindo o risco de morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em indivíduos com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana significativa após um episódio de insuficiência cardíaca descompensada (COMMANDER HF)	11,5 % dos pacientes	1,4 % dos pacientes*
Reduzindo a incidência cumulativa de TVP, EP e morte relacionada a TEV em indivíduos adultos com vários tipos de câncer com alto risco de desenvolver TEV (CASSINI)	23,2 % dos pacientes	14,1 % dos pacientes*
Comparando uma estratégia antitrombótica baseada em rivaroxabana com uma estratégia com base antiplaquetária após a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR) para otimizar os resultados clínicos (GALILEO)	25,6 % dos pacientes	2,4 % dos pacientes*
Tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e prevenção de TEV recorrente em recém-nascidos a termo e crianças com idade inferior a 18 anos após o início do tratamento anticoagulante padrão (EINSTEIN Junior Fase III)	39,5 % dos pacientes	4,6 % dos pacientes
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes após procedimento recente de revascularização do membro inferior devido a DAP sintomática	(16,9 % dos pacientes) 8,38 por 100 pacientes /ano	(1,5 % dos pacientes*) 0,74 por 100 pacientes / ano

(VOYAGER PAD)		
---------------	--	--

*Foi aplicado método pré-estabelecido seletivo para a coleta de eventos adversos.

Em razão do modo de ação farmacológica, a rivaroxabana pode ser associada a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido e órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. O risco de sangramentos pode ser aumentado em certos grupos de pacientes, por exemplo, naqueles com hipertensão arterial grave não-controlada e/ou com medicação concomitante que afete a hemostasia (ver "Advertências e Precauções"). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado.

Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento e/ou anemia (ver "Superdose").

Complicações hemorrágicas podem se apresentar como fraqueza, palidez, tontura, cefaleia ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, tais como dor no peito ou angina pectoris.

Foram relatadas para rivaroxabana complicações conhecidas secundárias ao sangramento grave, como síndrome compartimental e insuficiência renal devido à hipoperfusão. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de hemorragia ao avaliar a condição de qualquer paciente anticoagulado.

➤ Lista tabulada das reações adversas

As frequências das reações adversas ao medicamento relatadas com rivaroxabana em pacientes adultos e pediátricos estão resumidas na tabela abaixo. As reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência. As frequências estão definidas como:

Muito comum ($\geq 1/10$)

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Tabela 1: Todas as reações adversas ao medicamento emergentes do tratamento relatadas em pacientes adultos nos estudos de fase III (RECORD 1-4 agrupados, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS e EINSTEIN (TVP/ EP/ Extension/CHOICE) e COMPASS*, NAVIGATE ESUS* MARINER*, COMMANDER HF*, CASSINI, GALILEO*, em dois estudos fase II e um estudo fase III EINSTEN Junior em pacientes pediátricos, e VOYAGER PAD*)

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitose (incluindo aumento na contagem de plaquetas) ^A	
Distúrbios cardíacos		Taquicardia	
Distúrbios oculares	Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)		

Distúrbios gastrintestinais	Sangramento gengival Hemorragia do trato gastrintestinal (incluindo hemorragia retal) Dores abdominais e gastrintestinais Dispepsia Náusea Constipação ^A Diarreia ^A Vômito ^A	Boca seca	
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Febre ^A Edema periférico Diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia)	Indisposição (incluindo mal-estar)	Edema localizado ^A
Distúrbios hepatobiliares		Insuficiência hepática	Icterícia
Distúrbios do sistema imunológico		Reação alérgica Dermatite alérgica	
Traumas, intoxicação e complicações pós-procedimento	Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão) Contusão	Secreção da incisão ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
Investigações	Aumento das transaminases	Aumento da bilirrubina Aumento da fosfatase alcalina no sangue ^A Aumento de DHL ^A Aumento da lipase ^A Aumento da amilase ^A Aumento de GGT ^A	Aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento concomitante de ALT)
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Dor nas extremidades ^A	Hemartrose	Hemorragia muscular

Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia	Hemorragia cerebral e intracranial Síncope	
Distúrbios renais e urinários	Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematuria e menorragia ^B) Disfunção renal (incluindo aumento da creatinina sanguínea, aumento da ureia sanguínea) ^A		
Distúrbios do trato respiratório	Epistaxe Hemoptise		
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado) Rash Equimose Hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária	
Distúrbios vasculares	Hipotensão Hematoma		

^A observado após cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores

^B observado no tratamento de TEV como muito comum em mulheres < 55 anos

^C observado como incomum na terapia de prevenção na SCA (após intervenção percutânea)

*Foi aplicado método pré-estabelecido seletivo para a coleta de eventos adversos. A incidência das reações adversas não aumentou e nenhuma reação adversa nova foi identificada, a partir da análise dos dados dos estudos fase III em adultos.

Observações pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização em associação temporal com o uso de rivaroxabana. A frequência dessas reações adversas relatadas na experiência de pós-comercialização não pode ser estimada.

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema e edema alérgico (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)).

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)).

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)).

Informações adicionais para populações especiais

Pacientes pediátricos

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes é baseada nos dados de segurança de dois estudos clínicos fase II e um fase III abertos com controle ativo em pacientes pediátricos com idade entre o nascimento e menos de 18 anos. Os resultados de segurança foram geralmente semelhantes entre a rivaroxabana e o comparador nos vários grupos de idade pediátrica. No geral, o perfil de segurança em 412 crianças e adolescentes tratados com rivaroxabana foi semelhante ao observado na população adulta e consistente em todos os subgrupos de idade, embora a avaliação seja limitada pelo pequeno número de pacientes.

Em pacientes pediátricos, cefaleia (muito comum, 16,7%), febre (muito comum, 11,7%), epistaxe (muito comum, 11,2%), vômitos (muito comum, 10,7%), taquicardia (comum, 1,5%), aumento de bilirrubina (comum, 1,5%) e bilirrubina conjugada aumentada (incomum, 0,7%) foram relatados com mais frequência em comparação com adultos. Consistente com a população adulta, menorragia foi observada em 6,6% (comum) das adolescentes do sexo feminino após a menarca. A trombocitopenia, assim como observada na experiência pós-comercialização na população adulta, foi comum (4,6%) em estudos clínicos pediátricos. As reações adversas medicamentosas em pacientes pediátricos foram principalmente de gravidade leve a moderada.

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

10. SUPERDOSE

Em adultos, casos raros de superdose de até 1960 mg foram relatados. Em caso de superdose, observe o seu paciente cuidadosamente quanto a complicações hemorrágicas ou outras reações adversas (ver "Conduta no sangramento"). Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supraterapêuticas de 50 mg ou mais. Não está disponível um antídoto específico para antagonizar os efeitos farmacodinâmicos da rivaroxabana. Os dados sobre superdose em crianças são limitados. Não há dados disponíveis sobre doses supraterapêuticas em crianças.

Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção no caso de superdosagem de rivaroxabana. Devido à alta ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas, não se espera que esta seja dialisável.

➤ Conduta no sangramento

Caso ocorra uma complicação hemorrágica no paciente que estiver recebendo rivaroxabana, a próxima administração deve ser adiada ou o tratamento deve ser descontinuado, conforme apropriado. A rivaroxabana tem meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas. A conduta deve ser individualizada de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Tratamento sintomático apropriado pode ser utilizado, se necessário, como compressão mecânica (por exemplo, na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controle de sangramento, reposição de líquidos e suporte hemodinâmico, transfusão de hemoderivados (células vermelhas embaladas ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas mencionadas acima, deve-se considerar a administração de um agente reverso procoagulante específico, como:

- concentrado de complexo protrombínico (CCP);
- concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa);
- fator VIIa recombinante (r-FVIIa).

No entanto, atualmente a experiência clínica com o uso destes produtos em pacientes recebendo rivaroxabana é muito limitada (ver "Propriedades Farmacodinâmicas").

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante da rivaroxabana. Existe experiência limitada com ácido tranexâmico, e não há experiência com ácido aminocaproico e aprotinina em indivíduos adultos que estejam recebendo rivaroxabana. Não há experiência sobre o uso desses agentes em crianças recebendo rivaroxabana. Também não há racional científico para o benefício, nem experiência com a desmopressina hemostática sistêmica em pacientes recebendo rivaroxabana.

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

DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF-SP 40.796

MS - 1.8326.0472

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP
CNPJ: 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Estácio de Sá, 1144 - Campinas - SP
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

IB171121

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (17/11/2021).

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

Medley.



							FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
06/12/2021	4810318/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/08/2021	3246424/21-0	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	04/10/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30
03/11/2021	4345356/21-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/11/2018	1128892/18-2	10488 - GENÉRICO - Registro de Medicamento - CLONE	15/03/2021	Primeira emissão	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30



Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

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

Detalhe do Produto: SPIRIVA RESPIMAT

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	25351.016611/0166	Categoria Regulatória	Novo	Data do registro	20/06/2002
Nome Comercial	SPIRIVA RESPIMAT	Registro	103670137	Vencimento do Registro	06/2027
Princípio Ativo	BROMETO DE TIOTRÓPIO MONOIDRATADO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	BRONCODILATADORES			ATC	BRONCODILATADORES
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	18 MCG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1036701370013	CAPSULA GELATINOSA DURA	20/06/2002	24 meses
2	18 MCG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 10 + HANDIHALER CANCELADA OU CADUCA	1036701370021	CAPSULA GELATINOSA DURA	20/06/2002	24 meses
3	18 MCG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1036701370031	CAPSULA GELATINOSA DURA	20/06/2002	24 meses
4	18 MCG CAP GEL DURA CT BL AL/AL X 20 + HANDIHALER CANCELADA OU CADUCA	1036701370048	CAPSULA GELATINOSA DURA	20/06/2002	24 meses
5	18 MCG CAP GEL DURA CT 3 BL AL/AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1036701370056	CAPSULA GELATINOSA DURA	20/06/2002	24 meses
6	18 MCG CAP GEL DURA CT 3 BL AL/AL X 10 + HANDIHALER CANCELADA OU CADUCA	1036701370064	CAPSULA GELATINOSA DURA	20/06/2002	24 meses
7	2,5 MCG DOSE SOL INAL CT FR PLAS 4ML (60 DOSES) + RESPIMAT ATIVA	1036701370072	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	20/06/2002	36 meses

Voltar



GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.601, DE 14 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, 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 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.

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.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

ANEXO

Empresa	Processo	Produto	Expediente	Vencimento do registro
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.	253510166110166	Spiriva Respirat	2307003160	06/2022
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A.	25351538371201137	Daktazol	2448185167	06/2022
BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A.	25351567199201121	Nicotian	2462190162	06/2022
CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA	25351028360678	Oncosynad	2119433165	03/2022
EMS S.A.	253510214890111	Triexalin B	2537146161	06/2022
EMS SIGMA PHARMA LTDA	2535116262200261	Gynazole-1	2622539165	06/2022
EUROFARMA LABORATORIOS S.A.	253510108830143	imidazolam (Portaria 344/98-Lista B1)	2488857161	06/2022
GENZYME DO BRASIL LTDA	25351485246200694	Renage	2266246164	06/2022
GERMED FARMACÉUTICA LTDA	2535101984200454	injeção de dexclorfeniramina	2570549161	06/2022
GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	25351020629976	Lametil	0793098155	06/2022
H B FARMA LABORATORIOS LTDA	253510188440185	Engov	2548617169	09/2017
LABORATORIOS LIBRA DO BRASIL LTDA	25351016335019	Litos	2624202161	06/2022
LATINFARMA INDÚSTRIAS FARMACÉUTICAS LTDA	253510388200170	Oximet	2600766165	06/2022
LIBBS FARMACÉUTICA LTDA	2535101963485	Cebrolat	2430348162	06/2022
LIBBS FARMACÉUTICA LTDA	25351627388201482	Gestinol	0703781144	04/2020
MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA	25351099203200690	trinciclonolam, aceonida + sulfato de neomicina + gramicidina - misturina	2338712169	06/2022
NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.	2535155195200679	Diovan Amlo Fix	2524043169	06/2022
PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	25351126691201189	cloridrato de ciprofloxacino	2620967167	06/2022
PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	2535115424200612	valproato de sódio	2439912163	06/2022
SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA	25351275256201086	Lectrum	2575621164	06/2022
SANOPI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA	25351078014201170	Profenid Protect	2419994162	06/2022
TEVA FARMACÉUTICA LTDA	253510212310134	Lutemil	2292130163	06/2022
TORENT DO BRASIL LTDA	2509201511376	Kere	2481890164	06/2022
UNIAO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A	250000008719968	Atropid	2318012169	03/2022
UNIAO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A	2500001609888	Eteliril	2629167167	06/2022
UNIAO QUÍMICA FARMACÉUTICA NACIONAL S/A	253510312080668	Fenid	2629179166	06/2022
VITAMEDIC INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA	25351062746201706	Amprax	2395518161	06/2022
ARESE PHARMA LTDA - 07.670.111/0001-54	25351008371102280	COLIBER	2593632164	06/2022
BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA - 49.475.833/0001-06	253516016782016-01	ENDOPFER	2534173161	06/2022
GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33.247.743/0001-10	253510939012007-62	VENORUTON	2589038167	06/2022
ISOFARMA INDUSTRIAL FARMACÉUTICA LTDA - 12.281.006/0001-00	250000043849686	ISOFARMA - SOLUÇÃO DE GLICONATO DE CÁLCIO 10%	2548633161	06/2022
LABORATORIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	250000043849686	CEVITA	2489242162	06/2022
TAKEIDA PHARMA LTDA - 60.397.775/0001-74	2500100689372	AD-T11	11107991525	08/2021
VIDORA FARMACÉUTICA LTDA - 92.762.277/0001-70		SOLUÇÃO DE ACÔNITO COMPOSTO KLEIN	2499510163	06/2022

(*) Republicada por ter saído com incorreção no DOU de 19/6/2017, nº 115 Seção I página 30 e suplemento página 19.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.670, DE 23 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Publicar a assistência a pedido dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e radiofarmacêuticos, sob o nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do Art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

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

MEIRUZE SOUSA FREITAS

(*) Esta Resolução e o anexo a que se refere serão publicados em suplemento à presente edição.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.671, DE 23 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

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

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

MEIRUZE SOUSA FREITAS

(*) Esta Resolução e o anexo a que se refere serão publicados em suplemento à presente edição.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.672, DE 23 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 00012017062600031

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

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

MEIRUZE SOUSA FREITAS

(*) Esta Resolução e o anexo a que se refere serão publicados em suplemento à presente edição.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.673, DE 23 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Cancelar o registro sanitário de medicamentos e produtos biológicos, ou de apresentações, conforme relação anexa;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

(*) Esta Resolução e o anexo a que se refere serão publicados em suplemento à presente edição.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.674, DE 23 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Conceder a revalidação automática do registro dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) sob os âmbitos de processos constantes do anexo desta Resolução, nos termos do § 6º do art. 12 da Lei nº. 6.360, de 1976.

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

Parágrafo único. Não constam do anexo desta Resolução os expedientes protocolados fora do prazo estabelecido nos termos da Lei nº. 6.360, de 1976.

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

Art. 4º Os IFAs revalidados podem ser consultados no link: http://www.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_IFA/index.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.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

(*) Esta Resolução e o anexo a que se refere serão publicados em suplemento à presente edição.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.675, DE 23 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Cancelar o registro sanitário de medicamentos e produtos biológicos, ou de apresentações, conforme relação anexa;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

MEIRUZE SOUSA FREITAS

(*) Esta Resolução e o anexo a que se refere serão publicados em suplemento à presente edição.

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.676, DE 23 DE JUNHO DE 2017(*)

A Gerente-Geral Substituta de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria No- 600, de 10 de abril de 2017, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

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 QUADRAA 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, alínea a do 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.

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: Pó 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 FARMACÊUTICA 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 FARMACÊUTICA 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: CATALENT PHARMA SOLUTIONS, L.L.C.
ENDEREÇO: 2725 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 ILACLARI SANAYI VE TICARET A.S.
ENDEREÇO: GOSB IHSAN 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 QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 60.831.658/0021-10 - AUTORIZ/MS: 1003678
ENDEREÇO: Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286
MUNICÍPIO: ITAPEICERICA 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 DORESANI/PALYA, BILEKAHALI, 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): Pó 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 FARMACÊUTICO 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; Pó 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 FARMACEUTICOS 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 QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA - CNPJ: 60.831.658/0021-10 - AUTORIZ/MS: 1003678
ENDEREÇO: Rod. Régis Bittencourt (BR116), Km 286
MUNICÍPIO: ITAPEICERICA 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: ASTRAZENECA 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 FARMACÊUTICA 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: LEK PHARMACEUTICALS D.D.
ENDEREÇO: PERZONALI 47, SI-2391 PREVAJE - 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): Pó

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 FARMACÊUTICA 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 MAIZ NO. 49, COL. BARRIO XALITOCAN, XOCHIMILCO, DISTRITO FEDERAL, C. P. 16090 - PAÍS: MÉXICO - CÓDIGO ÚNICO: A.1140
EMPRESA SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA 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



002654



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) 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/

002655

Peticionamento Eletrônico



Validar Certificado de Boas Práticas

Código de Controle da Certidão

01 Informe o código de controle do comprovante

QU1I.OCYP.7JFB.PHG1.GQBV.Y5JX.NNG9.XFH6.AC8V.RHC3

Validar

Resultado da Validação do Certificado



O número do Certificado (QU1I.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](#)



002656



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 FARMACÉUTICA 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/