

Relação de Impedimentos de Licitação / Contrato / Chamamento Público / Celebração de Parceria

Documento gerado em 11/08/2025 às 13:46:12

Relação de pessoas físicas ou jurídicas encontradas para o(s) seguinte(s) critério(s) informado(s):

CNPJ: 43232006000105

Apenado:	W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CNPJ:	43.232.006/0001-05
Órgão Apenador:	0000000632-PREFEITURA MUNICIPAL DE ROSANA
Processo:	081
Tipo de	Art. 87, inciso III da Lei 8.666/93 - suspensão temporária/impedimento de contratar.
Início:	13/08/2024
Término:	12/08/2026
Observação:	INEXECUÇÃO CONTRATUAL POR PARTE DA DETENTORA DA ATA DE REGISTRO DE PREÇOS Nº 9118/2023

Para acessar este documento com os dados atualizados, acesse
<https://www4.tce.sp.gov.br/apenados/publico/#/publicas/impedimento> ou utilize o QR Code:





Impropriedade Administrativa e Inelegibilidade

Certidão Negativa

Certifico que nesta data (11/08/2025 às 13:46) NÃO CONSTA no Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Impropriedade Administrativa e Inelegibilidade registros de condenação com trânsito em julgado ou sanção ativa quanto ao CNPJ nº 43.232.006/0001-05.

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

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

Esta certidão é expedida gratuitamente. Sua autenticidade pode ser por meio do número de controle 689A.1E7F.A477.6815 no seguinte endereço: https://www.cnj.jus.br/impropriedade_adm/autenticar_certidao.php

☒ DADOS ATUALIZADOS

Dados atualizados até: 08/2025 (Diário Oficial da União - CEAf) , 08/2025 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CEIS) , 08/2025 (Sistema Integrado de Administração Financeira do Governo Federal (SIAFI) - CEPIM) , 08/2025 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - CNEP) , 08/2025 (Sistema Integrado de Registro do CEIS/CNEP - Acordos de Leniência)

Dados da consulta: 11/08/2025 13:43:08

FILTROS APLICADOS:

CPF / CNPJ sancionado: 43232006000105

Consulta

DETALHAR	CADASTRO	CNPJ/CPF SANCIONADO	NOME SANCIONADO	UF SANCIONADO	ÓRGÃO/ENTIDADE SANCIONADORA	CATEGORIA SANÇÃO	DATA DE PUBLCIAÇÃO DA SANÇÃO	VALOR DA MULTA	QUANTIDA
Nenhum registro encontrado									

FICHA CADASTRAL SIMPLIFICADA

NESTA FICHA CADASTRAL SIMPLIFICADA, AS INFORMAÇÕES DOS QUADROS "EMPRESA", "CAPITAL", "ENDERECO", "OBJETO SOCIAL" E "TITULAR/SÓCIOS/DIRETORIA" REFEREM-SE À SITUAÇÃO ATUAL DA EMPRESA, NA DATA DE EMISSÃO DESTE DOCUMENTO.

A SEGUIR, SÃO INFORMADOS OS EXTRATOS DOS CINCO ÚLTIMOS ARQUIVAMENTOS REALIZADOS, SE HOUVER.

A AUTENTICIDADE DESTA FICHA CADASTRAL SIMPLIFICADA PODERÁ SER CONSULTADA NO SITE WWW.JUCESPOLINE.SP.GOV.BR, MEDIANTE O CÓDIGO DE AUTENTICIDADE INFORMADO AO FINAL DESTE DOCUMENTO.

PARA OBTER O HISTÓRICO COMPLETO DA EMPRESA, CONSULTE A FICHA CADASTRAL COMPLETA.

EMPRESA		
W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA		
NIRE MATRIZ	DATA DA CONSTITUIÇÃO	TIPO: SOCIEDADE LIMITADA (E.P.P.)
35237665611	23/08/2021	EMISSÃO 12/06/2025 15:36:26
INÍCIO DE ATIVIDADE	CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
19/08/2021	43.232.006/0001-05	

CAPITAL	
R\$ 500.000,00 (QUINHENTOS MIL REAIS)	

ENDEREÇO		
LOGRADOURO: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA		NÚMERO: 133
BAIRRO: HIPICA PAULISTA		COMPLEMENTO: GALPAO2
MUNICÍPIO: MARILIA	CEP: 17520-440	UF: SP

OBJETO SOCIAL	
COMÉRCIO ATACADISTA DE MERCADORIAS EM GERAL, SEM PREDOMINÂNCIA DE ALIMENTOS OU DE INSUMOS AGROPECUÁRIOS	
COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO	
COMÉRCIO ATACADISTA DE INSTRUMENTOS E MATERIAIS PARA USO MÉDICO, CIRÚRGICO, HOSPITALAR E DE LABORATÓRIOS	
COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS	
COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS DE HIGIENE, LIMPEZA E CONSERVAÇÃO DOMICILIAR	

TITULAR / SÓCIOS / DIRETORIA	
ALUISIO DA SILVA LAMIN, RAÇA/COR: BRANCA, NACIONALIDADE BRASILEIRA, CPF: 221.038.748-54, RG/RNE: 29124606 - SP, RESIDENTE À RUA MARIA NUNES DA SILVA, 163, JARDIM CAVALLARI, MARILIA - SP, CEP 17526-400, OCUPANDO O CARGO DE SÓCIO E ADMINISTRADOR. COM VALOR DE PARTICIPAÇÃO NA SOCIEDADE DE \$ 250.000,00.	
WAGNER ROBERTO DE LIMA, RAÇA/COR: BRANCA, NACIONALIDADE BRASILEIRA, CPF: 226.184.288-03, RG/RNE: 340623354 - SP, RESIDENTE À AVENIDA BRIGADEIRO EDUARDO GOMES, 4797, CASA 32, RESIDENCIAL VALE VE, MARILIA - SP, CEP 17514-000, OCUPANDO O CARGO DE SÓCIO E ADMINISTRADOR. COM VALOR DE PARTICIPAÇÃO NA SOCIEDADE DE \$ 250.000,00.	

5 ÚLTIMOS ARQUIVAMENTOS

NUM.DOC: 258.551/22-7 SESSÃO: 15/07/2022

ARQUIVAMENTO DE BALANÇO REFERENTE O PERÍODO DE 01/01/2021 À 31/12/2021 .

NUM.DOC: 1.103.013/23-3 SESSÃO: 19/06/2023

ARQUIVAMENTO DE BALANCO PATRIMONIAL REFERENTE O PERÍODO 01/01/2022 - 31/12/2022.

NUM.DOC: 235.813/24-2 SESSÃO: 17/06/2024

ARQUIVAMENTO DE BALANÇO REFERENTE O PERÍODO DE 01/01/2023 À 31/12/2023 .

NUM.DOC: 1.025.146/25-6 SESSÃO: 27/01/2025

CAPITAL DA SEDE ALTERADO PARA \$ 500.000,00 (QUINHENTOS MIL REAIS).

REDISTRIBUICAO DO CAPITAL DE WAGNER ROBERTO DE LIMA, NACIONALIDADE BRASILEIRA, RAÇA/COR: BRANCA, CPF: 226.184.288-03, RG/RNE: 340623354 - SP, RESIDENTE À AVENIDA BRIGADEIRO EDUARDO GOMES, 4797, CASA 32, RESIDENCIAL VALE VE, MARILIA - SP, CEP 17514-000, NA SITUAÇÃO DE SÓCIO E ADMINISTRADOR, COM VALOR DE PARTICIPAÇÃO NA SOCIEDADE DE \$ 250.000,00.

REDISTRIBUICAO DO CAPITAL DE ALUISIO DA SILVA LAMIN, NACIONALIDADE BRASILEIRA, RAÇA/COR: BRANCA, CPF: 221.038.748-54, RG/RNE: 29124606 - SP, RESIDENTE À RUA MARIA NUNES DA SILVA, 163, JARDIM CAVALLARI, MARILIA - SP, CEP 17526-400, NA SITUAÇÃO DE SÓCIO E ADMINISTRADOR, COM VALOR DE PARTICIPAÇÃO NA SOCIEDADE DE \$ 250.000,00.

CONSOLIDAÇÃO CONTRATUAL DA MATRIZ.

NUM.DOC: 109.141/25-8 SESSÃO: 29/04/2025

ARQUIVAMENTO DE BALANÇO REFERENTE O PERÍODO DE 01/01/2024 À 31/12/2024 .

FIM DAS INFORMAÇÕES PARA NIRE: 35237665611

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO DA BASE DE DADOS: 12/06/2025



documento
assinado
digitalmente

Ficha Cadastral Simplificada. Documento certificado por JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO. A Junta Comercial do Estado de São Paulo, garante a autenticidade deste documento quando visualizado diretamente no portal www.jucespontline.sp.gov.br sob o número de autenticidade 269976754, quinta-feira, 12 de junho de 2025 às 15:36:26.

CNH Digital

Departamento Nacional de Trânsito



QR-CODE



Documento assinado com certificado digital em conformidade com a Medida Provisória nº 2200-2/2001. Sua validade poderá ser confirmada por meio do programa Assinador Serpro.

As orientações para instalar o Assinador Serpro e realizar a validação do documento digital estão disponíveis em:
< <http://www.serpro.gov.br/assinador-digital> >, opção Validar Assinatura.

SERPRO / DENATRAN



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 25/06/2025 09:25:22 que o documento de hash (SHA-256)

5bb162d6eea9a29badea0e452a079eb99294b519ebdb68c9cc2b088c92da6b96 foi validado em 25/06/2025 09:23:52 através da transação blockchain
0x976de567148cf509552dc516118683a52240c1f2262084548e607a838c0f1502 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 275647)





VÁLIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL

2947307981

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DOS TRANSPORTES
SECRETARIA NACIONAL DE TRÂNSITO

CARTEIRA NACIONAL DE HABILITAÇÃO / DRIVER LICENSE / PERMISO DE CONDUCCIÓN

2 e 3 NOME E SOBRENOME
ALUISIO DA SILVA LAMIN

3 DATA, LOCAL E UF DE NASCIMENTO
10/01/1982, SAO PAULO, SP

4a DATA EMISSÃO
16/01/2025

4b VALIDADE
16/01/2030

ACC

4c DOC IDENTIDADE / ÓRGÃO EMISSOR / UF
29124606 SSP SP

4d CPF
221.038.748-54

5º N° REGISTRO
01454773751

CAT HAB
AB

NACIONALIDADE
BRASILEIRO(A)

FILIAÇÃO
ARISTIDES LAMIN

MARIA IVONE DA SILVA

7 ASSINATURA DO PORTADOR

9 **10** **11** **12** **9** **10** **11** **12**

ACC				D			
A				D1			
A1				BE			
B				CE			
B1				C1E			
C				DE			
C1				D1E			

12 OBSERVAÇÕES

ASSINADO DIGITALMENTE
DEPARTAMENTO ESTADUAL DE TRÂNSITO

LOCAL
SAO PAULO, SP

11016046805
SP028903850

SÃO PAULO

I<BRA014547737<514<<<<<<<<
8201102M3001167BRA<<<<<<<<0
ALUISIO<<DA<SILVA<LAMIN<<<<<

QR-CODE



Documento assinado com certificado digital em conformidade com a Medida Provisória nº 2200-2/2001. Sua validade poderá ser confirmada por meio do programa Assinador Serpro.

As orientações para instalar o Assinador Serpro e realizar a validação do documento digital estão disponíveis em:
<https://www.serpro.gov.br/assinador-digital>.

SERPRO / SENATRAN

2 e 3. Nome e Sobrenome / Names and Surname / Nombre y Apellidos – Prêmiera Habilitação / First Driver License / Primera Licencia de Conducir – 3. Data e Local de Nascimento / Date and Place of Birth DD/MM/YYYY / Fecha y Lugar de Nacimiento – 4a. Data de Emissão / Issuing Date DD/MM/YYYY / Fecha de Emisión – 4b. Data de Validade / Expiration Date DD/MM/YYYY / Validity Hasta – ACC – 4c. Documento Identidade / Órgão emissor / Identity Document - Issuing Authority / Documento de Identificación - Autoridad Expedidora – 4d. CPF – 5. Número de registro da CNH / Driver License Number / Número de Permiso de Conducir – 9. Categoría de Vehículos da Carteira de Habilitação / Driver license Class / Categoría de Permisos de Conducir - Nacionalidade / Nationality / Nacionalidad - Filiação / Filiation / Filación – 12. Observações / Observations / Observaciones - Local / Place / Lugar

I<BRA014547737<514<<<<<<<<
8201102M3001167BRA<<<<<<<<0
ALUISIO<<DA<SILVA<LAMIN<<<<<



Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 23/09/2025

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A Dautin Blockchain CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **5bb162d6eea9a29badea0e452a079eb99294b519ebdb68c9cc2b088c92da6b96** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Binance Smart Chain, sob o identificador único denominado **NID 275647** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**CNH DOS SÓCIOS W.A**", cujo assunto é descrito como "**CNH DOS SÓCIOS W.A**", faz prova de que em **25/06/2025 09:23:45**, o responsável **W.a. Comercio de Medicamentos Ltda (43.232.006/0001-05)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de W.a. Comercio de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **25/06/2025 09:25:56** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Civil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site <https://www.dautin.com> e informe o código da transação blockchain **0x976de567148cf509552dc516118683a52240c1f2262084548e607a838c0f1502**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://bscscan.com/>

¹ Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.



Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.





GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO
JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO



CERTIDÃO DE INTEIRO TEOR

DOCUMENTO EMITIDO PELA INTERNET

DADOS DA EMPRESA			
NOME EMPRESARIAL		TIPO JURÍDICO	
W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA		SOCIEDADE LIMITADA (E.P.P.)	
NIRE	CNPJ	NÚMERO DO ARQUIVAMENTO	DATA DO ARQUIVAMENTO
35237665611	43.232.006/0001-05	1.025.146/25-6	27/01/2025
DADOS DA CERTIDÃO			
DATA DE EXPEDIÇÃO	HORA DE EXPEDIÇÃO	CÓDIGO DE CONTROLE	
28/01/2025	15:58:33	255938625	
A AUTENTICIDADE DO PRESENTE DOCUMENTO, BEM COMO O ARQUIVO NA FORMA ELETRÔNICA PODEM SER VERIFICADOS NO ENDEREÇO WWW.JUCESPOLINE.SP.GOV.BR			

ESTA CÓPIA FOI AUTENTICADA DIGITALMENTE E ASSINADA EM 28/01/2025 PELO SECRETÁRIO GERAL DA JUCESP – ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR, CONFORME ART. 1º DA MP2200-2 DE 24/08/2001, QUE INSTITUI A INFRAESTRUTURA DE CHAVES PÚBLICAS BRASILEIRAS – ICP BRASIL, EM VIGOR CONSOANTE E.C Nº32 DE 11/09/2001 M- ART.2º.

ART 1º. FICA INSTITUÍDA A INFRAESTRUTURA DE CHAVES PÚBLICAS BRASILEIRA – ICP BRASIL, PARA GARANTIR AUTENTICIDADE, INTEGRIDADE E VALIDADE JURÍDICA DE DOCUMENTOS EM FORMA ELETRÔNICA, DAS APLICAÇÕES DE SUPORTE E DAS APLICAÇÕES HABILITADAS QUE UTILIZEM CERTIFICADOS DIGITAIS, BEM COMO A REALIZAÇÃO DE TRANSAÇÕES ELETRÔNICAS SEGURAS.

ÚLTIMO DOCUMENTO ARQUIVADO PARA EMPRESA SUPRACITADA.



Certifico o registro sob o nº 1.025.146/25-6 em 27/01/2025 da empresa W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, NIRE nº 35237665611, protocolado sob o nº SPN2473209764.
Autenticação: validar a autenticidade do registro em <http://www.jucesp.sp.gov.br/> com o número do mesmo. ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR - Secretário Geral. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/01/2025 por ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR - Secretário Geral. Autenticação: 255938625. A JUCESP garante a autenticidade do registro e da Certidão de Inteiro Teor quando visualizado diretamente no portal www.jucespoline.sp.gov.br.



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 02/07/2025 17:33:43 que o documento de hash (SHA-256)

97974e369ab8056c828c4b7cf77779d25c04ce5801e9ac7880f005e6c8222155 foi validado em 02/07/2025 17:31:59 através da transação blockchain
0xc4c667c49367df74a3021672e9e5cc346c14672d9684dfd325bd7ef22aec879b e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 276779)



Requerimento Capa

SEQ. DOC 01 01	Protocolo Redesim SPN2473209764 
----------------------	---

DADOS CADASTRAIS

ATO(S)		
Consolidação da Matriz, Alteração de Capital e QSA		
NOME EMPRESARIAL W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA		PORTE EPP
LOGRADOURO RUA RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA		NÚMERO 133
COMPLEMENTO GALPAO2	BAIRRO/DISTRITO HIPICA PAULISTA	CEP 17520440
MUNICÍPIO MARÍLIA		UF SP
E-MAIL WAVENDASMARILIA@GMAIL.COM		TELEFONE
NÚMERO EXIGÊNCIA (S) 2ª Exigência	CNPJ - SEDE 43232006000105	NIRE - SEDE 35237665611
IDENTIFICAÇÃO DO SIGNATÁRIO/ASSINANTE DO REQUERIMENTO CAPA NOME: ALUISIO DA SILVA LAMIN - Sócio-Administrador DATA ASSINATURA: ASSINATURA:		VALORES RECOLHIDOS DARE R\$ 201,55 DARF Isento

DECLARO, SOB AS PENAS DA LEI, QUE AS INFORMAÇÕES CONSTANTES DO REQUERIMENTO/PROCESSO SÃO EXPRESSÃO DA VERDADE.

PARA USO EXCLUSIVO DA JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO (INCLUSIVE VERSO)

CARIMBO PROTOCOLO	OBSERVAÇÕES:
-------------------	--------------

DOCUMENTOS NÃO RETIRADOS EM ATÉ 90 DIAS DA DISPONIBILIDADE SERÃO DESCARTADOS - ART. 57, §5º, DECRETO 1.800/96



W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO DE CONTRATO SOCIAL
NIRE – 35237665611
CNPJ – 43.232.006/0001-05

ALUISIO DA SILVA LAMIN, brasileiro, solteiro, nascido em 10/01/1982, empresário, portador da cédula de identidade RG n.º 29.124.606 SSP/SP e CPF sob n.º 221.038.748-54, residente e domiciliado na cidade de Marília – Estado de São Paulo, na Rua Maria Nunes da Silva, n.º 163 – Jardim Cavallari – CEP 17.526-400; e **WAGNER ROBERTO DE LIMA**, brasileiro, casado sob regime de comunhão universal de bens, empresário, portador da cédula de Identidade Civil RG n.º 34.062.335-4 SSP/SP e CPF n.º 226.184.288-03, residente e domiciliado na cidade de Marília – Estado de São Paulo, na Avenida Brigadeiro Eduardo Gomes, n.º 4797 – Casa 32 – Condomínio Village Damha – CEP 17.514-000. Sócios componentes da empresa que gira sob o nome empresarial de **W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA** na Rua Major Eliziario de Camargo Barbosa, n.º 133 – Galpão 2 – Hípica Paulista – CEP: 17.520-440, na cidade de Marília – Estado de São Paulo, com contrato social arquivado na Junta Comercial do Estado de São Paulo, sob n.º 35237665611 em data de 23/08/2021 e inscrita no CNPJ n.º 43.232.006/0001-05, resolvem modificar o primitivo contrato pelo presente instrumento de alteração e consolidação contratual:

CLÁUSULA PRIMEIRA

Em decorrência da presente alteração, o capital social que era de R\$ 100.000,00 (Cem mil reais) totalmente integralizados, é elevado ao valor de R\$ 500.000,00 (Quinhentos mil reais), sendo o aumento no valor de R\$ 400.000,00 (Quatrocentos mil reais) integralizados em moeda corrente nacional através da reserva de lucros acumulados em 31/12/2023, ficando assim distribuídos:

SOCIO	QUOTAS	R\$
ALUISIO DA SILVA LAMIN	250.000	250.000,00
WAGNER ROBERTO DE LIMA	250.000	250.000,00
TOTAL	500.000	500.000,00

CLÁUSULA SEGUNDA

A vista da modificação ora ajustada e em consonância com o que determina o art. 2.031 da Lei n.º 10.406/2002, os sócios RESOLVEM, por este instrumento, atualizar e consolidar o ato constitutivo, tornando assim sem efeito, a partir desta data as cláusulas e condições contidas no contrato primitivo que, adequado às disposições da referida Lei n.º 10.406/2002 aplicáveis a este tipo societário, passa a ter a seguinte redação:



Certifico o registro sob o nº 1.025.146/25-6 em 27/01/2025 da empresa W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, NIRE nº 35237665611, protocolado sob o nº SPN2473209764.

Autenticação: validar a autenticidade do registro em <http://www.jucesp.sp.gov.br> com o número do mesmo. ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR - Secretário Geral. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/01/2025 por ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR – Secretário Geral. Autenticação: 255938625. A JUCESP garante a autenticidade do registro e da Certidão de Inteiro Teor quando visualizado diretamente no portal www.jucesponline.sp.gov.br.

v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 02/07/2025 17:33:43 que o documento de hash (SHA-256)

97974e369ab8056c828c4b7cf77779d25c04ce5801e9ac7880f005e6c8222155 foi validado em 02/07/2025 17:31:59 através da transação blockchain 0xc4c667c49367df74a3021672e9e5cc346c14672d9684dfd325bd7ef22aec879b e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 276779)



W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO DE CONTRATO SOCIAL
NIRE – 35237665611
CNPJ – 43.232.006/0001-05

CONSOLIDAÇÃO DE CONTRATO SOCIAL
W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
NIRE – 35237665611
CNPJ – 43.232.006/0001-05

ALUISIO DA SILVA LAMIN, brasileiro, solteiro, nascido em 10/01/1982, empresário, portador da cédula de identidade RG n.º 29.124.606 SSP/SP e CPF sob n.º 221.038.748-54, residente e domiciliado na cidade de Marília – Estado de São Paulo, na Rua Maria Nunes da Silva, n.º 163 – Jardim Cavallari – CEP 17.526-400; e **WAGNER ROBERTO DE LIMA**, brasileiro, casado sob regime de comunhão universal de bens, empresário, portador da cédula de Identidade Civil RG n.º 34.062.335-4 SSP/SP e CPF n.º 226.184.288-03, residente e domiciliado na cidade de Marília – Estado de São Paulo, na Avenida Brigadeiro Eduardo Gomes, n.º 4797 – Casa 32 – Condomínio Village Damha – CEP 17.514-000. Sócios componentes da empresa que gira sob o nome empresarial de **W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA** na Rua Major Elizario de Camargo Barbosa, n.º 133 – Galpão 2 – Hípica Paulista – CEP: 17.520-440, na cidade de Marília – Estado de São Paulo, com contrato social arquivado na Junta Comercial do Estado de São Paulo, sob n.º 35237665611 em data de 23/08/2021 e inscrita no CNPJ n.º 43.232.006/0001-05.

1^a A sociedade gira sob o nome empresarial **W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA** na Rua Major Elizario de Camargo Barbosa, n.º 133 – Galpão 2 – Hípica Paulista – CEP: 17.520-440, na cidade de Marília – Estado de São Paulo.

2^a O objeto social da empresa é Comércio atacadista de medicamentos sem fracionamento, produtos farmacêuticos de uso humano, produtos hospitalares, odontológicos, instrumentos e material médico, cirúrgico hospitalar e de laboratórios, máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico hospitalar, partes e peças, artigos médicos e ortopédicos, produtos de higiene, limpeza e saneantes e mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários.

3^a O capital social é de R\$ 500.000,00 (Quinhentos mil reais) divididos em 500.000 (Quinhentos mil) quotas de valor nominal R\$ 1,00 (hum real), integralizadas em moeda corrente do País, pelos sócios:



Certifico o registro sob o nº 1.025.146/25-6 em 27/01/2025 da empresa W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, NIRE nº 35237665611, protocolado sob o nº SPN2473209764.

Autenticação: validar a autenticidade do registro em <http://www.jucesp.sp.gov.br> com o número do mesmo. ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR - Secretário Geral. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/01/2025 por ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR – Secretário Geral. Autenticação: 255938625. A JUCESP garante a autenticidade do registro e da Certidão de Inteiro Teor quando visualizado diretamente no portal www.jucesponline.sp.gov.br.



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 02/07/2025 17:33:43 que o documento de hash (SHA-256)

97974e369ab8056c828c4b7cf77779d25c04ce5801e9ac7880f005e6c8222155 foi validado em 02/07/2025 17:31:59 através da transação blockchain
 0xc4c667c49367df74a3021672e9e5cc346c14672d9684dfd325bd7ef22aec879b e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 276779)



W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO DE CONTRATO SOCIAL
NIRE – 35237665611
CNPJ – 43.232.006/0001-05

SOCIO	QUOTAS	R\$
ALUISIO DA SILVA LAMIN	250.000	250.000,00
WAGNER ROBERTO DE LIMA	250.000	250.000,00
TOTAL	500.000	500.000,00

4^a A sociedade iniciou suas atividades em 18 de Agosto de 2021 e seu prazo de duração é indeterminado.

5^a As quotas são indivisíveis e não poderão ser cedidas ou transferidas a terceiros sem o consentimento do outro sócio, a quem fica assegurado, em igualdade de condições e preço direto de preferência para a sua aquisição se postas à venda, formalizando, se realizada a cessão delas, a alteração contratual pertinente.

6^a A responsabilidade de cada sócio é restrita ao valor de suas quotas, mas todos respondem solidariamente pela integralização do capital social.

7^a A administração da sociedade caberá a **ALUISIO DA SILVA LAMIN e WAGNER ROBERTO DE LIMA** com os poderes e atribuições de administradores, autorizados o uso individual do nome empresarial, vedado, no entanto, em atividades estranhas ao interesse social ou assumir obrigações seja em favor de qualquer dos quotistas ou de terceiros, bem como onerar ou alienar bens imóveis da sociedade, sem autorização do outro sócio.

Parágrafo Primeiro: Faculta-se aos administradores, atuando sempre isoladamente, constituir, em nome da sociedade, procuradores para o período determinado, devendo o instrumento de mandato especificar os atos e operações a serem praticados.

Parágrafo Segundo: Poderão ser designados não sócios, obedecendo ao disposto do Artigo 1061 da Lei nº. 10.406/2002, ou seja, a designação deles dependerá da unanimidade dos sócios, enquanto o capital social não estiver integralizado, e dois terços, no mínimo, após a integralização.

8^a Ao término de cada exercício social, em 31 de dezembro, os administradores prestarão contas justificadas de sua administração, procedendo à elaboração do inventário, do balanço patrimonial e do balanço de resultado econômico, cabendo aos sócios, na proporção de suas quotas, os lucros ou perdas apuradas.



Certifico o registro sob o nº 1.025.146/25-6 em 27/01/2025 da empresa W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, NIRE nº 35237665611, protocolado sob o nº SPN2473209764.

Autenticação: validar a autenticidade do registro em <http://www.jucesp.sp.gov.br> com o número do mesmo. ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR - Secretário Geral. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/01/2025 por ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR – Secretário Geral. Autenticação: 255938625. A JUCESP garante a autenticidade do registro e da Certidão de Inteiro Teor quando visualizado diretamente no portal www.jucesponline.sp.gov.br.



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 02/07/2025 17:33:43 que o documento de hash (SHA-256)

97974e369ab8056c828c4b7cf77779d25c04ce5801e9ac7880f005e6c8222155 foi validado em 02/07/2025 17:31:59 através da transação blockchain
 0xc4c667c49367df74a3021672e9e5cc346c14672d9684dfd325bd7ef22aec879b e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 276779)



W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO DE CONTRATO SOCIAL
NIRE – 35237665611
CNPJ – 43.232.006/0001-05

9^a Nos quatro meses seguintes ao término do exercício social, os sócios deliberarão sobre as contas e designarão administradores quando for o caso.

10^a A sociedade poderá a qualquer tempo, abrir ou fechar filial ou outra dependência, mediante alteração contratual assinada por todos os sócios.

11^a Os sócios poderão, de comum acordo, fixar uma retirada mensal, a título de "pro labore", observadas as disposições regulamentares pertinentes.

12^a Falecendo ou interditado qualquer sócio, a sociedade continuará suas atividades com os herdeiros, sucessores e o incapaz. Não sendo possível ou inexistindo interesse destes ou dos sócios remanescentes, o valor de seus haveres será apurado e liquidado com base na situação patrimonial da sociedade, à data da resolução, verificada em balanço especialmente levantado.

Parágrafo único - O mesmo procedimento será adotado em outros casos em que a sociedade se resolva em relação a seu sócio.

13^a Os Administradores declaram sob as penas da lei, de que não estão impedidos de exercerem a administração da sociedade, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrarem sob os efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos; ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, fé pública, ou a propriedade.

14^a Os sócios declaram sob as penas da Lei que se enquadra na situação de EMPRESA DE PEQUENO PORTE nos termos da Lei Complementar n.^o 123 de 14 de dezembro de 2006.

15^a Fica eleito o foro de Marília - Estado de São Paulo para o exercício e o cumprimento dos direitos e obrigações resultantes deste contrato.

E por estar justo e contratado, lavram, datam e assinam o presente instrumento particular de alteração contratual em via única, obrigando-se fielmente por si e seus herdeiros a cumpri-lo em todos os seus termos.

Marília – São Paulo, 07 de Novembro de 2024.

ALUISIO DA SILVA LAMIN

WAGNER ROBERTO DE LIMA



Certifico o registro sob o nº 1.025.146/25-6 em 27/01/2025 da empresa W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, NIRE nº 35237665611, protocolado sob o nº SPN2473209764.

Autenticação: validar a autenticidade do registro em <http://www.jucesp.sp.gov.br> com o número do mesmo. ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR - Secretário Geral. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/01/2025 por ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR – Secretário Geral. Autenticação: 255938625. A JUCESP garante a autenticidade do registro e da Certidão de Inteiro Teor quando visualizado diretamente no portal www.jucesponline.sp.gov.br.

v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 02/07/2025 17:33:43 que o documento de hash (SHA-256)

97974e369ab8056c828c4b7cf77779d25c04ce5801e9ac7880f005e6c8222155 foi validado em 02/07/2025 17:31:59 através da transação blockchain
 0xc4c667c49367df74a3021672e9e5cc346c14672d9684dfd325bd7ef22aec879b e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 276779)



PROTOCOLO DE ASSINATURAS

O documento acima foi proposto para assinatura digital na plataforma VRE Digital.

Os nomes indicados para assinatura, bem como seus status em 24/01/2025 são:

Nome Completo	CPF	Data e hora	Certificado
---------------	-----	-------------	-------------

Atos Constitutivos e alterações.pdf

ALUISIO DA SILVA LAMIN	22103874854	24/01/25 13:36	AC SOLUTI Multipla v5 / PDF-1.7
------------------------	-------------	----------------	---------------------------------

WAGNER ROBERTO DE LIMA	22618428803	24/01/25 13:38	AC SOLUTI Multipla v5 / PDF-1.7
---------------------------	-------------	----------------	---------------------------------

Este documento é referência das assinaturas eletrônicas realizada nas documentações do protocolo Nº SPN2473209764



TERMO DE ANÁLISE E DECISÃO.

Defiro a (s) solicitação (ões), sob o (s) protocolo (s) **SPN2473209764** de Consolidação da Matriz e Alteração de Capital e QSA da empresa **W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**.

Assina o presente termo de decisão, mediante certificado digital, o Julgador **Carla Fabiana da Silva**.

Junta Comercial do Estado de São Paulo, 27/01/2025.

Carla Fabiana da Silva, CPF: 29352502817

Este documento foi assinado digitalmente por Carla Fabiana da Silva e é parte integrante sob o protocolo Nº SPN2473209764.



TERMO DE AUTENTICAÇÃO E REGISTRO

Autentico que o ato, assinado digitalmente, pertencente a empresa **W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA** de NIRE **35237665611**, protocolizado sob o número **SPN2473209764** em **27/01/2025**, encontra-se registrado na JUCESP sob o número **1025146256**.

Assina o registro a Secretário(a)-Geral **Aloizio Epifanio Soares Junior**.

A autenticidade do presente documento, bem como o arquivo na forma eletrônica, poderão ser verificados no sítio eletrônico: www.jucesp.sp.gov.br, mediante a indicação do número de autenticidade disponível na capa da certidão de inteiro teor.

Junta Comercial do Estado de São Paulo, 27/01/2025.

Aloizio Epifanio Soares Junior, CPF: 40689779844

R. Guaicurus, 1394 | CEP 05033-060 | Lapa, São Paulo – SP
Fone: (11) 3468-3080



Certifico o registro sob o nº 1.025.146/25-6 em 27/01/2025 da empresa W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, NIRE nº 35237665611, protocolado sob o nº SPN2473209764.

Autenticação: validar a autenticidade do registro em <http://www.jucesp.sp.gov.br> com o número do mesmo. ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR - Secretário Geral. Esta cópia foi autenticada digitalmente e assinada em 28/01/2025 por ALOIZIO EPIFANIO SOARES JUNIOR – Secretário Geral. Autenticação: 255938625. A JUCESP garante a autenticidade do registro e da Certidão de Inteiro Teor quando visualizado diretamente no portal www.jucesponline.sp.gov.br.



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 02/07/2025 17:33:43 que o documento de hash (SHA-256)

97974e369ab8056c828c4b7cf77779d25c04ce5801e9ac7880f005e6c8222155 foi validado em 02/07/2025 17:31:59 através da transação blockchain 0xc4c667c49367df74a3021672e9e5cc346c14672d9684dfd325bd7ef22aec879b e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 276779)



Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 30/09/2025

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A Dautin Blockchain CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **97974e369ab8056c828c4b7cf77779d25c04ce5801e9ac7880f005e6c8222155** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Binance Smart Chain, sob o identificador único denominado **NID 276779** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**CONTRATO SOCIAL W.A**", cujo assunto é descrito como "**CONTRATO SOCIAL W.A**", faz prova de que em **02/07/2025 17:31:52**, o responsável **W.a. Comercio de Medicamentos Ltda (43.232.006/0001-05)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de W.a. Comercio de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **02/07/2025 17:33:57** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Civil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site <https://www.dautin.com> e informe o código da transação blockchain **0xc4c667c49367df74a3021672e9e5cc346c14672d9684dfd325bd7ef22aec879b**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://bscscan.com/>

¹ Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.



Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.





REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO 43.232.006/0001-05 MATRIZ	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL		DATA DE ABERTURA 23/08/2021
NOME EMPRESARIAL W.A. COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA			
TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) *****		PORTE EPP	
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL 46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano			
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS 46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios 46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos 46.49-4-08 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar 46.93-1-00 - Comércio atacadista de mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários			
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA 206-2 - Sociedade Empresária Limitada			
LOGRADOURO R MAJOR ELIZIARIO DE CAMARGO BARBOSA	NÚMERO 133	COMPLEMENTO GALPAO2	
CEP 17.520-440	BAIRRO/DISTRITO HIPICA PAULISTA	MUNICÍPIO MARILIA	UF SP
ENDEREÇO ELETRÔNICO WAVENTASMARILIA@GMAIL.COM	TELEFONE (14) 3367-3864		
ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR) *****			
SITUAÇÃO CADASTRAL ATIVA	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 23/08/2021		
MOTIVO DE SITUAÇÃO CADASTRAL			
SITUAÇÃO ESPECIAL *****	DATA DA SITUAÇÃO ESPECIAL *****		

Aprovado pela Instrução Normativa RFB nº 2.119, de 06 de dezembro de 2022.

Emitido no dia **23/07/2025** às **13:10:53** (data e hora de Brasília).

Página: **1/1**

**Consulta Cadastral****Cadastro de Contribuintes de ICMS - Cadesp**
[Início](#) [Consultas](#) [Atos de Ofício](#) [Configuração](#) [Sincronismo](#) [Isenções Energia](#) [Procurações Eletrônicas](#) [Encerramento](#)
[Imprimir](#)[Voltar](#)**IE:** 438.558.396.111**CNPJ:** 43.232.006/0001-05**Nome Empresarial:** W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**Situação:** Ativo**Data da Inscrição no Estado:** 23/08/2021**Regime Estadual:** RPA**Regime RFB:** RPA**Empresa - Geral****Nome Empresarial:** W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**Natureza Jurídica:** Sociedade Empresária Limitada**Data início da Atividade:** 23/08/2021**CNPJ da Matriz:** 43.232.006/0001-05**Porte:** Empresa de Pequeno Porte**Capital Social:** R\$ 100.000,00**Regime Estadual:** NORMAL - REGIME PERIÓDICO DE APURAÇÃO**Data início do regime:** 23/08/2021**Regime Especial de IE Única:** Não**Regime Especial de IE Única por Município:** Não**Participantes**

CPF/CNPJ	Nome	Qualificação	Participação no Cap. Social	Data de Entrada
221.038.748-54	ALUISIO DA SILVA LAMIN	Sócio-Administrador	50,00000 %	23/08/2021
Endereço do Participante				
Logradouro: RUA MARIA NUNES DA SILVA Nº: 163 CEP: 17.526-400 Município: MARILIA				
Contato do Participante				
Telefone: (43)3305-8700 e-mail: CONTABIL1@ELLITTECON.COM.BR				
226.184.288-03	WAGNER ROBERTO DE LIMA	Sócio-Administrador	50,00000 %	23/08/2021
Endereço do Participante				
Logradouro: AVENIDA BRIGADEIRO EDUARDO GOMES Nº: 4797 CEP: 17.514-000 Município: MARILIA				
Contato do Participante				
Telefone: (43)3305-8700 e-mail: CONTABIL1@ELLITTECON.COM.BR				

Estabelecimento - Geral**Nome Fantasia:****CNPJ:** 43.232.006/0001-05**Data da Inscrição no Estado:** 23/08/2021**IE:** 438.558.396.111**Data Início da IE:** 23/08/2021**NIRE:** 35.2.3766561-1**Situação Cadastral:** Ativo**Data Início da Situação:** 23/08/2021**Ocorrência Fiscal:** Ativa**Tipo de Unidade:** Unidade produtiva**Formas de Atuação:** Estabelecimento Fijo**Tributário****Substituto Tributário:** Não**Desde:** 23/08/2021**CPR:** 1200**Data Início da CPR:** 23/08/2021**CPR-ST:****CNAE Principal:** 46.93-1/00 - Comércio atacadista de mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários**Data Início do CNAE Prin.:** 23/08/2021

CNAE Secundários: 46.44-3/01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
46.45-1/01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
46.45-1/03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos
46.49-4/08 - Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar

Data Início do CNAE Sec.: 23/08/2021
Data Início do CNAE Sec.: 23/08/2021
Data Início do CNAE Sec.: 23/08/2021
Data Início do CNAE Sec.: 23/08/2021

DRT: DRT-11 - MARÍLIA**Posto Fiscal:** PF-10 - MARÍLIA**Contabilista**

CRC: 1PR036115/O-2
Nome: REGINALDO ANTONIO FIORI

CPF/CNPJ: 640.713.679-20**Data Início do Contabilista no Estabelecimento:** 23/08/2021**Situação Cadastral:** ATIVO**Endereço e Contato Preferenciais do Contabilista****Tipo:** Residencial

Logradouro: RUA MATO GROSSO
Nº: 877
CEP: 86.010-180

Município: LONDRINA

Complemento: AP301
Bairro: CENTRO
UF: PR

Telefone: (43)3356-2008
e-mail:

Fax:**Endereço e Contato Não-Preferenciais do Contabilista****Tipo:** Comercial

Logradouro: RUA DA LAPA
Nº: 99
CEP: 86.015-050

Município: LONDRINA

Complemento:
Bairro: BELA VISTA
UF: PR

Telefone: (43)3356-2008
e-mail:

Fax:**Endereço do Estabelecimento**

Logradouro: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA
Nº: 133
CEP: 17.520-440

Município: MARILIA**Referência:****Data de Início do Endereço:** 23/08/2021

Complemento: GALPA02
Bairro: HIPICA PAULISTA
UF: SP

Contato do Estabelecimento**Telefone 1:** (43)3305-8700**Telefone 2:****Fax:****e-mail:** CONTABIL1@ELLITTECON.COM.BR**Endereço de Correspondência**

Logradouro: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA
Nº: 133
CEP: 17.520-440

Município: MARILIA**Referência:**

Complemento: GALPA02
Bairro: HIPICA PAULISTA
UF: SP



PREFEITURA MUNICIPAL DE MARÍLIA

SECRETARIA DA RECEITA

17501-900 - Rua Bahia, 40 Paço Municipal, Centro - MARÍLIA/SP

Certidão de Inscrição e de Situação Cadastral

Cadastro - CCM 96323	CPF/CNPJ 43.232.006/0001-05	Inscrição Estadual	Data Início Atividade 23/08/2021
Nome W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA		Data Encerramento Atividade	
Nome Fantasia			
Endereço RUA MAJOR ELIZARIO C BARBOSA, 133GALPAO 02		CEP 17520-440	
Bairro VILA HIPICA	Cidade MARILIA	UF SP	
Atividade Livre Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano; Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios; Comércio atacadista de produtos de higiene, limpeza e conservação domiciliar.			
Situação Cadastral Ativo	Tipo ISS		
Código e descrição das atividades de serviço			

Obs:

ATENÇÃO: Esta Certidão é fornecida gratuitamente, sendo válida por 180 dias, contados da data de sua expedição. (Decreto 7212/96)

MARÍLIA, terça-feira, 29 de abril de 2025

A veracidade da informação poderá ser verificada na seguinte página da Internet:

www.marilia.sp.gov.br

ATENÇÃO: Qualquer rasura ou emenda **INVALIDARÁ** este documento.



Autenticidade

b3d9d38e-4018-4b4b-aec2-b019dafadf7f



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

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

Nome: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CNPJ: 43.232.006/0001-05

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

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

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

Certidão emitida gratuitamente com base na Portaria Conjunta RFB/PGFN nº 1.751, de 2/10/2014.
Emitida às 17:26:06 do dia 25/07/2025 <hora e data de Brasília>.

Válida até 21/01/2026.

Código de controle da certidão: **CAB0.60B9.5DB1.5E6D**

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.



PROCURADORIA GERAL DO ESTADO

Procuradoria da Dívida Ativa

Certidão Negativa de Débitos Inscritos da Dívida Ativa do Estado de São Paulo

CNPJ Base: 43.232.006

Ressalvado o direito de a Fazenda do Estado de São Paulo cobrar ou inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade da pessoa jurídica/física acima identificada que vierem a ser apuradas, é certificado que:

não constam débitos inscritos em Dívida Ativa de responsabilidade do Interessado(a).

Tratando-se de CRDA emitida para pessoa jurídica, a pesquisa na base de dados é feita por meio do CNPJ Base, de modo que a certidão negativa abrange todos os estabelecimentos do contribuinte, cuja raiz do CNPJ seja aquela acima informada.



Certidão nº 69826847

Folha 1 de 1

Data e hora da emissão 10/07/2025 16:12:52

(hora de Brasília)

Validade 30 (TRINTA) dias, contados da emissão.

Certidão emitida nos termos da Resolução Conjunta SF-PGE nº 2, de 9 de maio de 2013.

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade no sítio
<http://www.dividaativa.pge.sp.gov.br>



Secretaria da Fazenda e Planejamento do Estado de São Paulo

Débitos Tributários Não Inscritos na Dívida Ativa do Estado de São Paulo

CNPJ: 43.232.006/0001-05

Ressalvado o direito da Secretaria da Fazenda e Planejamento do Estado de São Paulo de apurar débitos de responsabilidade da pessoa jurídica acima identificada, é certificado que **não constam débitos** declarados ou apurados pendentes de inscrição na Dívida Ativa de responsabilidade do estabelecimento matriz/filial acima identificado.

Certidão nº 25060027327-82

Data e hora da emissão 02/06/2025 10:31:00

Validade 6 (seis) meses, contados da data de sua expedição.

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade no sítio www.pfe.fazenda.sp.gov.br



PREFEITURA MUNICIPAL DE MARÍLIA
SECRETARIA MUNICIPAL DA FAZENDA

17501-900 - Rua Bahia, 40 Paço Municipal - Centro - MARÍLIA - SP

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS MOBILIÁRIOS

Número 787178/2025

CERTIFICAMOS que, até a presente data, em relação à inscrição abaixo identificada, ressalvados os débitos que vierem a ser apurados, não existe débito relativo a Impostos e Taxas Municipais, junto ao cadastro mobiliário desta municipalidade.

Identificação

Ccm	96323	InscrMunicipal	96323	Situação	Ativo
Contribuinte	W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA				
CPF/CNPJ	43.232.006/0001-05				
RG/Inscrição Estadual					
Endereço	17520-440 - RUA MAJOR ELIZARIO C BARBOSA 133 GALPAO 02				
Bairro	VILA HIPICA	Cidade	MARILIA	Estado	SP
Atividade	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano; Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso mé				

ATENÇÃO: Esta Certidão é fornecida gratuitamente, sendo válida por 180 dias, contados da data de sua expedição. (Decreto 7212/96)



Autenticidade

8f393fd2-76bf-46c1-b724-6f7aec7f6aae

MARÍLIA, Quita-Feira 10 Julho 2025

Número: 787178/2025

Inscrição: 96323

Tanto a veracidade da informação quanto a manutenção da condição de não devedor poderá ser verificada na seguinte página da Internet:

<https://servicos.marilia.sp.gov.br/empresa-certidao-valida>

ATENÇÃO: Qualquer rasura ou emenda **INVALIDARÁ** este documento.

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

Certificado de Regularidade do FGTS - CRF

Inscrição: 43.232.006/0001-05

Razão Social: W A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Endereço: RUA R MAJOR ELIZIARIO DE CAMARGO BARBOSA 133 GALPA / HIPICA PAULISTA / MARILIA / SP / 17520-440

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

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

Validade: 20/07/2025 a 18/08/2025

Certificação Número: 2025072004405735087797

Informação obtida em 25/07/2025 17:15:24

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



PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA (MATRIZ E FILIAIS)

CNPJ: 43.232.006/0001-05

Certidão nº: 14130381/2025

Expedição: 10/03/2025, às 15:38:54

Validade: 06/09/2025 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **43.232.006/0001-05**, NÃO CONSTA como inadimplente no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.

Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.º 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022. Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.

No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.

A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (<http://www.tst.jus.br>).

Certidão emitida gratuitamente.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE

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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
CERTIDÃO ESTADUAL DE DISTRIBUIÇÕES CÍVEIS



CERTIDÃO N°: 3162624

FOLHA: 1/1

A autenticidade desta certidão poderá ser confirmada pela internet no site do Tribunal de Justiça.

A Diretoria de Serviço Técnico de Informações Cíveis do(a) Comarca de São Paulo - Capital, no uso de suas atribuições legais,

CERTIFICA E DÁ FÉ que, pesquisando os registros de distribuições de **PEDIDOS DE FALÊNCIA, CONCORDATAS, RECUPERAÇÕES JUDICIAIS E EXTRAJUDICIAIS**, anteriores a 27/07/2025, verificou **NADA CONSTAR** como réu/requerido/interessado em nome de: *****

W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ: 43.232.006/0001-05, conforme indicação constante do pedido de certidão.*****

Esta certidão não aponta ordinariamente os processos em que a pessoa cujo nome foi pesquisado figura como autor (a). São apontados os feitos com situação em tramitação já cadastrados no sistema informatizado referentes a todas as Comarcas/Foros Regionais e Distritais do Estado de São Paulo.

A data de informatização de cada Comarca/Foro pode ser verificada no Comunicado SPI nº 22/2019.

Esta certidão considera os feitos distribuídos na 1^a Instância, mesmo que estejam em Grau de Recurso.

Não existe conexão com qualquer outra base de dados de instituição pública ou com a Receita Federal que verifique a identidade do NOME/RAZÃO SOCIAL com o CPF/CNPJ. A conferência dos dados pessoais fornecidos pelo pesquisado é de responsabilidade exclusiva do destinatário da certidão.

A certidão em nome de pessoa jurídica considera os processos referentes à matriz e às filiais e poderá apontar feitos de homônimos não qualificados com tipos empresariais diferentes do nome indicado na certidão (EIRELI, S/C, S/S, EPP, ME, MEI, LTDA).

Não é necessária a complementação com a certidão do sistema eproc.

Esta certidão só tem validade mediante assinatura digital.

Esta certidão é sem custas.

São Paulo, 28 de julho de 2025.

PEDIDO N°:

0088491205





MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES ESTADO DE SÃO PAULO

"ADM. 2017/2020 - RESPEITO POR VOCÊ"
PAÇO MUNICIPAL "GERALDO CARVALHO LOPES"

Rua Vereador Luiz Michelan Filho, nº 73 - Centro - CEP: 16.670-000 Presidente Alves/SP - Fone/Fax (14) 3587-1271
CNPJ (MF) 44.555.688/0001-41

Site: www.presidentealves.sp.gov.br - E-mail: secretaria@presidentealves.sp.gov.br

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos para os devidos fins e efeitos legais, que, A EMPRESA WA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA – EPP estabelecida na cidade de Marília, Estado de São Paulo, sito a Rua Major Elízario de Camargo Barbosa 133, inscrita no CNPJ sob nº 43232006/0001-05, forneceu os produtos listados abaixo. Registraramos ainda que as entregas dos produtos referidos apresentaram bom desempenho operacional, tendo a empresa cumprido fielmente com suas obrigações, nada constando que a desabone técnica e comercialmente, até a presente data.

- PRODUTO	MARCA	UN	QTDE	R\$ UNIT	R\$ TOTAL	DATA
13.925 AMOXICILINA 250MG+CLAVULANATO	SANDOZ	FR	98	55.0000	5.390,00	12/09/2023
14.638 ENOXAPARINA 40MG (HEPARINOX)	CRISTALIA	UN	40	17.6200	704,80	12/09/2023
14.665 AMOXICILINA 500MG+CLAVULANATO	SANDOZ	CP	1575	4.9000	7.717,50	12/09/2023
14.665 AMOXICILINA 500MG+CLAVULANATO	SANDOZ	CP	1425	4.9000	6.982,50	12/09/2023
1.899 FUROSEMIDA 10MG/ML 2ML (GEN)	TEUTO	AM	30	1.4600	43,80	12/09/2023
5.871 AMOXICILINA 250MG+CLAVULANATO	EMS	FR	2	55.0000	110,00	12/09/2023
1.531 NAUSICALM B6 50MG/ML+50MG/ML	UNIAO QUIMICA	AM	200	7.9000	1.580,00	12/09/2023
1.899 FUROSEMIDA 10MG/ML 2ML (GEN)	TEUTO	AM	20	1.4600	29,20	12/09/2023
2.510 LETTE APTAMIL PREMIUM N° 1 DE 80	DANONE	LT	30	70.9800	2.129,40	14/09/2023
2.634 LETTE APTAMIL PREMIUM N° 2 DE 80	DANONE	LT	30	72.5000	2.175,00	14/09/2023
3.368 FUROSEMIDA 10MG/ML 2ML (GEN)	SANTISA	AM	50	1.4600	73,00	22/09/2023
5.871 AMOXICILINA 250MG+CLAVULANATO	EMS	FR	9	55.0000	495,00	22/09/2023
5.871 AMOXICILINA 250MG+CLAVULANATO	EMS	FR	2	55.0000	110,00	22/09/2023
13.925 AMOXICILINA 250MG+CLAVULANATO	SANDOZ	FR	89	55.0000	4.895,00	22/09/2023
14.638 ENOXAPARINA 40MG (HEPARINOX)	CRISTALIA	UN	40	17.6200	704,80	22/09/2023
14.665 AMOXICILINA 500MG+CLAVULANATO	SANDOZ	CP	1197	4.9000	5.865,30	22/09/2023
1.531 NAUSICALM B6 50MG/ML+50MG/ML	UNIAO QUIMICA	AM	200	7.9000	1.580,00	22/09/2023
13.971 RITUXIMABE 500MF/50ML	SANDOZ	FR	2	5000.0000	10.000,00	25/09/2023
14.676 RITUXIMABE 500MG/50ML	HEALTHC	FA	2	5000.0000	10.000,00	31/10/2023
15.106 SACO DE LIXO PRETO 100 LITROS	SANTA CLARA	UN	5000	0.6380	31.900,00	31/10/2023





MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES ESTADO DE SÃO PAULO

“ADM. 2017/2020 - RESPEITO POR VOCÊ”

PAÇO MUNICIPAL “GERALDO CARVALHO LOPES”

Rua Vereador Luiz Michelan Filho, nº 73 - Centro - CEP: 16.670-000 Presidente Alves/SP - Fone/Fax (14) 3587-1271

CNPJ (MF) 44.555.688/0001-41

Site: www.presidentealves.sp.gov.br - E-mail: secretaria@presidentealves.sp.gov.br

31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	2.510 LEITE APTAMIL PREMIUM Nº 1 DE 80	DANONE	LT	30	70.9800	2.129,40	07/11/2023
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	15.124 APARELHO DE TENS/FES NEURODYN	IBRAMED	UN	1	1149,9000	1.149,90	16/01/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	398 SORO FISIOLOGICO 0,9% (S/F) 100M	JP	BO	92	3.5000	322,00	05/12/2023
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	1.979 ABAXADOR DE LINGUA	ESTLIO	UN	4000	0,0597	238,80	05/12/2023
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	2.799 TROPHIC 1,5KCAL/ML 1.000ML	PRODIET	UN	180	40.3100	7.255,80	12/12/2023
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	15.214 AR CONDICIONADO SPLIT LG DUAL	LG	UN	1	4060,0000	4.060,00	20/12/2023
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	11.991 RISPERIDONA 1MG (GEN)(CL*)	ACCORD	CP	1200	0,1100	132,00	22/01/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	11.991 RISPERIDONA 1MG (GEN)(CL*)	ACCORD	CP	300	0,1100	33,00	22/01/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	SANTA CLARA	UN	3700	0,6380	2.360,60	23/01/2024	
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	EUROFARMA	BO	200	3.5000	700,00	23/01/2024	
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	15.245 SORO FISIOLOGICO 0,9% (S/F) 100M	EUROFARMA	BO	100	3.5000	350,00	23/01/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	14.676 RITUXIMABE 500MG/50ML	HEALTHC	FA	2	5000,0000	10.000,00	28/11/2023
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	2.634 LEITE APTAMIL PREMIUM Nº 2 DE 80	DANONE	LT	48	72,5000	3.480,00	30/01/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	2.634 LEITE APTAMIL PREMIUM Nº 2 DE 80	DANONE	LT	2	72,5000	145,00	30/01/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	14.456 ENOKAPARINA 40MG (NOXX)	BLAU	SE	100	17.6200	1.762,00	27/03/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	2.799 TROPHIC 1,5KCAL/ML 1.000ML	PRODIET	UN	46	40.3100	1.854,26	19/02/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	2.799 TROPHIC 1,5KCAL/ML 1.000ML	PRODIET	UN	120	40.3100	4.837,20	19/02/2024
31 MUNICÍPIO DE PRESIDENTE ALVES	2.799 TROPHIC 1,5KCAL/ML 1.000ML	PRODIET	UN	2	40.3100	80,62	19/02/2024

Presidente Alves, 02 de maio de 2024.

Sendo expressão da verdade, subscrovo-me.

Sueli Aparecida Pinho da Silva
RG: 18.220.100-4
CPF: 274.878.358-12
CARGO: DIRETO DE COMPRAS

Sueli Ap. Pinho da Silva
Diretora de Compras
Presidente Alves SP



Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 19/10/2025

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A Dautin Blockchain CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **0c45436012a768404c77a56f383ef576fda584ef4ec35f2b9ff4fc543e23c1e8** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Binance Smart Chain, sob o identificador único denominado **NID 279108** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**atestado capacidade técnica Presid Alves**", cujo assunto é descrito como "**atestado capacidade técnica Presid Alves**", faz prova de que em **21/07/2025 13:17:25**, o responsável **W.a. Comercio de Medicamentos Ltda (43.232.006/0001-05)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de W.a. Comercio de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **21/07/2025 14:56:36** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Civil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site <https://www.dautin.com> e informe o código da transação blockchain **0x7888dad8a189967c9991f3de631ae01219c447ec4b8b9bbaec6b376363acc278**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://bscscan.com/>

¹ Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.



Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.





PREFEITURA MUNICIPAL DE VERA CRUZ
Secretaria Municipal de Gestão Pública
Diretoria Municipal de Saúde e Higiene

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos para os devidos fins e efeitos legais, que **W A C O M É R C I O D E M E D I C A M E N T O S L T D A**, empresa estabelecida na cidade de **Marília**, Estado de São Paulo, sito a **Rua Major Eliziario de Camargo Barbosa**, inscrita no **CNPJ sob nº 43232006/0001-05**, forneceu produtos compatíveis com o objeto do **Pregão Presencial Nº 67/2022, Processo Licitatório nº 115/22.**

AMINOFILINA 100MG Marca: HIPOLABOR REG 15487000555-1	UN	4500
ATORVASTATINA 20MG Marca: CIMED REG 100215488563-1	CAP	225
CETOPROFENO GTS - 20ML Marca: HIPOLABOR REG 154982226569-1	FR	38
DOMPERIDONA 10MG Marca: EMS REG 1021549363332-1	CAPS	2250
DORZOLAMIDA CLORIDRATO 2% - SOLUÇÃO OFTÁLMICA - 5ML Marca: UNIÃO QUÍMICA REG 1021549363332-1	FR	150
DOXAZOSINA 2 MG Marca: PRATTI REG 1548722263122-1	PT	900
FORMOTEROL 6 MCG+ BUDESONIDA 200 MCG NASAL Marca: ASTRA ZENECA REG 1548711111129-1	FR	38
HALOPERIDOL GTS 2MG/ML 30ML Marca: CELERA REG 1548972225545-1	FR	225
LIRAGLUTIDA 6MG/ML - CANETA DE 3ML Marca: NOVO NORDISK REG 1054987522269-1	AMP	225
PREGABALINA 150MG Marca: TEUTO REG 1658265982-1	CPR	2250
RISPERIDONA 1MG Marca: ACCORD REG 1665684100254-1	CP	52500
RISPERIDONA 3MG Marca: ACCORD REG 1655465446102-1	CPR	900
SITAGLIPTINA 50 +METFORMINA 850MG (JANUMET) Marca: MERCK REG 1659200325266-1	CPR	6750
TACROLIMO 1MG Marca: ASTELLAS REG 15489751215-1	CPR	2250
TRIFOLIUM PROTENSE L 40MG Marca: FQM REG 154982223669-1	CPR	1575
VALPROATO DE SODIO 200MG/ML - 40ML Marca: HIPOLABOR REG 158587126296-1	FR	75
VALSARTANA 160MG + HCTZ 12,5MG Marca: TORRENT REG 154980006563-1	CPR	2250
VALSARTANA 160MG + ANLODIPINA 5MG Marca: SANDOZ REG 15487220216-1	CAP	2250
ACIDO TRANEXAMICO 250MG Marca: EMS REG 13365986623-1	CPR	750
AMINAFTONA 75MG Marca: BALDACCI REG 15487000256-1	COMP	75
AMINOFILINA 100MG Marca: HIPOLABOR REG 15487000555-1	UN	1500
ATORVASTATINA 20MG Marca: CIMED REG 100215488563-1	CAP	75
BACLOFENO 10MG Marca: TEUTO REG 12220125587-1	CPR	1500
BISOPROLOL 10MG Marca: EMS REG 1005487523669-1	CPR	750
BUPROPIONA 150MG Marca: EMS REG 165842223019-4	CPR	5250
CANDESARTANA 16MG Marca: SANDOZ REG 1548722022369-1	CPR	300
CARBAMAZEPINA CR 200MG Marca: NOVARTIS REG 100021563335-1	CPR	250
CARBONATO LITIO 300MG Marca: BIOLAB REG 154876662121-1	CP	1500
CEPALIN 100MG + ALANTOINA 10MG + HEPARINA SODICA (5000 UI) 0,40MG - 20GR Marca: BIOLAB REG 154989363369-1	TB	18
CETOPROFENO GTS - 20ML Marca: HIPOLABOR REG 154982226569-1	FR	12
CIANOCOBALAMINA 1000MG + PIRIDOXINA 50MG + TIAMINA 50MG + DICLOFENACO 50MG Marca: MERCK REG 147841221365-1	CPR	225
CLOBAZAN 10MG Marca: SANOFI REG 10021578896633-1	CPR	1500
COLAGENASE 0,6 UI+CLORANFENICOL 1 % Marca: ABBOTT REG 1548421546565-1	TB	75
CUMARINA 15MG + TROXERRUTINA Marca: CIFARMA REG 105487000215-1	CPR	375
DIOSMINA 450MG + HESPERIDINA 50MG Marca: NEO QUÍMICA REG 10054892223-1	CPR	750
DIVALPROATO DE SODIO 250MG Marca: BIOLAB REG 15548896320000-1	CPR	750
DOMPERIDONA 10MG Marca: EMS REG 1021549363332-1	CAPS	750

Rua Tiradentes 100 – Vera Cruz – SP – CEP – 17.560-000
Fone/Fax 3492 1470 - 3492 3040. e-mail ubsveracruz@terra.com.br



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 21/07/2025 13:21:19 que o documento de hash (SHA-256)

1018bbd3abdc4220dd1f494e5c7719fba65bf007574d0096bf34c2a6cf447811 foi validado em 21/07/2025 13:19:19 através da transação blockchain
0x1e39bf2b8907cf2d8edecaa71dc6dc5c45955f1daee2e311bcfddee524eb0dcd e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 279109)





PREFEITURA MUNICIPAL DE VERA CRUZ
Secretaria Municipal de Gestão Pública
Diretoria Municipal de Saúde e Higiene

DORZOLAMIDA CLORIDRATO 2% - SOLUÇÃO OFTALMICA - 5ML Marca: UNIÃO QUIMICA REG 1021549363332-1	FR	50
DOXAZOSINA 2 MG Marca: PRATTI REG 1548722263122-1	PT	300
ENOXAPARINA 40MG/0,4ML - INJETAVEL Marca: BLAU REG 1487852256698-1	AMP	750
FORMOTEROL 6 MCG+ BUDESONIDA 200 MCG NASAL Marca: ASTRAL ZENECA REG 1548711111129-1	FR	12
HALOPERIDOL GTS 2MG/ML 30ML Marca: CELERA REG 1548972225545-1	FR	75
LEVODOPA 100MG + BENZERAZIDA 25MG Marca: ROCHE REG 10054987522323-1	CPR	300
LEVOTIROXINA 62,5MCG Marca: SANOFI REG 100649752236-1	comp	225
LEVOTIROXINA SODICA 75MCG Marca: MERCK REG 1549522366669-1	CPR	3000
LIRAGLUTIDA 6MG/ML - CANETA DE 3ML Marca: NOVO NORDISK REG 1054987522269-1	AMP	75
LOSARTANA 50MG + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5MG Marca: BIOLAB REG 15487522236-1	CPR	300
LUTEINA - NEOVIT Marca: BAUSCH REG 10665987441-1	CPR	1250
OXCARBAMAZEPINA 300MG Marca: MEDLEY REG 1654985222363-1	CPR	1500
PERICIAZINA 10MG/ML GTS - SOLUÇÃO ORAL - 20ML Marca: SANOFI REG 15485222633-1	FR	30
PIRIDOSTIGMINA 60MG Marca: CELLERA REG 165847122236-1	comp	1250
POLIVITAMINICO + POLIMINERAIS SUSPENSAO Marca: SANOFI REG ISENTO	FR	225
PREGABALINA 150MG Marca: TEUTO REG 1658265982-1	CPR	750
PRIMIDONA 100MG Marca: APSEN REG 100658752226-1	CPR	750
RISPERIDONA 1MG Marca: ACCORD REG 1665684100254-1	CP	17500
RISPERIDONA 3MG Marca: ACCORD REG 1655465446102-1	CPR	300
SIMETICONA GTS 15ML Marca: EMS REG 10054684987984-1	FR	300
SITAGLIPTINA 50 +METFORMINA 850MG (JANUMET) Marca: MERCK REG 1659200325266-1	CPR	2250
SULPIRIDA 25MG + BROMAZEPAM 1MG Marca: SANOFI REG 15489822326-1	CPR	150
SULPIRIDA 50MG Marca: SANOFI REGT 16598200355-1	CPR	750
TACROLIMO 1MG Marca: ASTELLAS REG 15489751215-1	CPR	750
TIMOMODULINA 80MG Marca: ACHE REG 1658712210003-1	COMP	75
TOBRAMICINA 3MG - COLIRIO - 5ML Marca: GEOLAB REG 10543003366-1	FR	150
TOPIRAMATO 100MG Marca: EMS REG 1206585878800-1	CPR	1500
TRIFOLIUM PROTENSE L 40MG Marca: FQM REG 154982223669-1	CPR	525
VALPROATO DE SODIO 200MG/ML - 40ML Marca: HIPOLABOR REG 158587126296-1	FR	25
VALSARTANA 160MG + HCTZ 12,5MG Marca: TORRENT REG 154980006563-1	CPR	750
VALSARTANA 160MG + ANLODIPINA 5MG Marca: SANDOZ REG 15487220216-1	CAP	750
VIT B1 100 + VIT B6 + VIT B12 5000MCG INJETAVEL Marca: MERCK REG 154897633252-1	AMP	75
EFEXOR XR 150 MG Marca: PFIZER REG 15487002665-3	comp	750

Registramos ainda que as entregas dos produtos acima referidos apresentaram bom desempenho operacional, tendo a empresa cumprido fielmente com suas obrigações, nada constando que a desabone técnica e comercialmente, até a presente data.

Vera Cruz, 12 de janeiro de 2023.

ERICÁ DE CASSIA BONADIO DAL ROVERI
DIRETORA MUNICIPAL DE SAÚDE E HIGIENE
Ericá de Cassia Bonadio Dal Roveri
Diretora Municipal de
Saúde e Higiene

Rua Tiradentes 100 – Vera Cruz – SP – CEP –17.560-000
Fone/Fax 3492 1470 - 3492 3040. e-mail ubsveracruz@terra.com.br



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 21/07/2025 13:21:19 que o documento de hash (SHA-256)

1018bbd3abdc4220dd1f494e5c7719fba65bf007574d0096bf34c2a6cf447811 foi validado em 21/07/2025 13:19:19 através da transação blockchain
0x1e39bf2b8907cf2d8edecaa71dc6dc5c45955f1daee2e311bcfddee524eb0dcd e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 279109)



Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 19/10/2025

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A Dautin Blockchain CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **1018bbd3abdc4220dd1f494e5c7719fba65bf007574d0096bf34c2a6cf447811** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Binance Smart Chain, sob o identificador único denominado **NID 279109** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**atestado capacidade tecnica Vera Cruz**", cujo assunto é descrito como "**atestado capacidade tecnica Vera Cruz**", faz prova de que em **21/07/2025 13:19:12**, o responsável **W.a. Comercio de Medicamentos Ltda (43.232.006/0001-05)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de W.a. Comercio de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **21/07/2025 13:21:29** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Civil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site <https://www.dautin.com> e informe o código da transação blockchain **0x1e39bf2b8907cf2d8edecaa71dc6dc5c45955f1daee2e311bcfddee524eb0dcd**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://bscscan.com/>

¹ Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.



Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.





Sistema Estadual de Vigilância Sanitária
Prefeitura Municipal de MARILIA

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: **352900501-464-000197-1-2**

DATA DE VALIDADE: **21/01/2026**

Nº PROCESSO:

Nº PROTOCOLO: **E20250000719**

DATA DO PROTOCOLO: **17/01/2025**

SUBGRUPO: **DISTRIBUIDORA/IMPORTADORA**

AGRUPAMENTO: **COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS**

ATIVIDADE ECONÔMICA-CNAE: **4644-3/01 COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO**

OBJETO LICENCIADO: **ESTABELECIMENTO**

DETALHE:

RAZÃO SOCIAL: **W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**

CNPJ ALBERGANTE:

NOME FANTASIA: **W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**

CNPJ / CPF: **43.232.006/0001-05**

LOGRADOURO: **Rua MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA**

NÚMERO: **133**

COMPLEMENTO: **GALPAO2**

BAIRRO: **HIPICA PAULISTA**

MUNICÍPIO: **MARILIA**

CEP: **17520-440**

UF: **SP**

PÁGINA DA WEB:

RESPONSÁVEL LEGAL: **ALUISIO DA SILVA LAMIN**

CPF: **22103874854**

CONSELHO REGIONAL: **N/A**

Nº INSCR. CONSELHO PROF:

UF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: **FABRINA BARBIERI PERES**

CPF: **36827899870**

CONSELHO REGIONAL: **CRF**

Nº INSCR. CONSELHO PROF: **60.600**

UF: **SP**

LICENÇA SANITÁRIA - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Nº CEVS: 352900501-464-000197-1-2

DATA DE VALIDADE: 21/01/2026

CLASSES DE PRODUTOS E ATIVIDADES AUTORIZADAS

CLASSE DE PRODUTO:

MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA

DISTRIBUIR

MEDICAMENTO SUJEITO AO CONTROLE ESPECIAL

ARMAZENAR EM ÁREA PRÓPRIA

DISTRIBUIR

O(A) AUTORIDADE SANITÁRIA DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE MARILIA

CONCEDE A PRESENTE LICENÇA DE FUNCIONAMENTO, SENDO QUE SEU (S) RESPONSÁVEL(IS) ASSUME (M) CONHECER A LEGISLAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE E CUMPRI-LA INTEGRALMENTE, INCLUSIVE EM SUAS FUTURAS ATUALIZAÇÕES, OBSERVANDO AS BOAS PRÁTICAS REFERENTES ÀS ATIVIDADES E OU SERVIÇOS PRESTADO, RESPONDENDO CIVIL E CRIMINALMENTE PELO NÃO CUMPRIMENTO DE TAIS EXIGÊNCIAS, FICANDO, INCLUSIVE, SUJEITO (S) AO CANCELAMENTO DESTE DOCUMENTO.

ASSUMEM AINDA INTEIRA RESPONSABILIDADE PELA VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES AQUI PRESTADAS PARA O EXERCÍCIO DAS ATIVIDADES RELACIONADAS E DECLARAM ESTAR CIENTES DA OBRIGAÇÃO DE PRESTAR ESCLAIRECIMENTOS E OBSERVAR AS EXIGÊNCIAS LEGAIS QUE VIEREM A SER DETERMINADAS PELO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA COMPETENTE, EM QUALQUER TEMPO, NA FORMA PREVISTA NO ARTIGO 95 DA LEI ESTADUAL 10.083 DE 23 DE SETEMBRO DE 1998.

MARILIA

21/01/2025

LOCAL

DATA DE DEFERIMENTO

Código de Validação: 1741995306365

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada na página do Sistema de Informação em Vigilância Sanitária, no endereço: <https://sivisa.saude.sp.gov.br/sivisa/cidadao/>

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social

W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ

43.232.006/0001-05

Nome Fantasia

W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Endereço na Internet
SAC

4693100

Endereço Completo

RUA MAJOR ELIZÍARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPÃO 02
- VILA HÍPICA PAULISTA CEP: 17.520-440

Cidade/UF

MARÍLIA/SP

Responsável Técnico

FABRINA BARBIERI PERES

Responsável Legal

WAGNER ROBERTO DE LIMA
ALUISIO DA SILVA LAMIN

Dados do Cadastro

Cadastro Nº

1.27047-1

Data do Cadastro

02/03/2022

Situação

Ativa

Nº do Processo

25351.071495/2022-16

Cadastro

1 - Medicamento

Atividades / Classes
Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

A N G RODRIGUES FILHO - ME / 40.206.766/0001-41
25351.052017/2022-15 / 7880086
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408266224

R B DE ARAUJO TRANSPORTE DE CARGA / 30.980.794/0001-68
25351.040787/2022-15 / 8242987
862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 0320287220

W.A COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 43.232.006/0001-05
25351.071495/2022-16 / 1270471
702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÉUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 0504493221

LAYAS DE FARIA MARTINS / 44.210.867/0001-47
25351.031027/2022-17 / 7880558
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244513221

DROGARIA FENIC FARMA EIRELI-ME / 17.285.278/0001-55
25351.052015/2022-18 / 7880069
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408260225

J OLIVEIRA COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI / 33.363.043/0002-71
25351.071899/2022-18 / 7879976
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508687226

QUEIROZ E NUNES DROGARIA LTDA / 44.349.466/0001-72
25351.060188/2022-18 / 7880129
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0447367221

DROGARIA COSTA LTDA ME / 42.492.341/0001-71
25351.073913/2022-18 / 8243051
860 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - VAREJISTA / 0515927228

F & C FARMA LTDA / 44.581.362/0001-99
25351.073157/2022-19 / 7880467
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0514760223

DROGARIA SANTOS AMORIM LTDA / 44.458.258/0001-01
25351.031034/2022-19 / 7880666
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244534224

V.W. SANTOS SILVA LTDA / 44.780.184/0001-25
25351.063275/2022-19 / 7880254
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0469864229

Iourenco e alves farmacia Itda / 44.281.243/0001-10
25351.052031/2022-19 / 7880513
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408306227

J F SOUSA ANJOS / 44.766.796/0001-63
25351.071888/2022-20 / 7879899
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508653221

G C G PAIVA / 23.607.985/0001-13
25351.071895/2022-21 / 7879959
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508674224

DROGARIA MARBAN EIRELI / 41.754.754/0001-14
25351.052020/2022-21 / 7880194
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408275223

RHS DROGARIA LTDA / 44.701.645/0001-27
25351.031030/2022-22 / 7880604
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244522221

FARMACIA MAIS POPULAR DO BRASIL LTDA / 44.191.546/0001-42
25351.063611/2022-23 / 7880328
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0472825224

ALESSANDRA FERNANDA BUSSIKI RONDON / 43.499.418/0001-06
25351.060191/2022-23 / 7880146
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0447376221

GLAUCIA LAISE DE ARAUJO GOMES EIRELI / 42.448.471/0001-07
25351.031048/2022-24 / 7880730
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244585229

GOBBO E JAQUINTO FARMACIA LTDA ME / 44.548.366/0001-75
25351.069973/2022-28 / 7879794
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0502175228

FOR LIFE MEDICAMENTOS LTDA / 41.315.709/0001-63
25351.074039/2022-28 / 7880393
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517210221

pokoloko industria e distribuidora de cosmeticos eireli / 33.416.485/0001-58
25351.051718/2022-29 / 4043022
721 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS PARA HIGIENE - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 0405230222

BTA TRANSPORTE E LOGÍSTICA LTDA / 25.072.684/0001-68
25351.040783/2022-29 / 8242973
862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 0320263223

HOMEOPATIA VIDA LTDA / 42.057.217/0001-88
25351.071905/2022-29 / 7880345
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508075228

I. E. DO NASCIMENTO - ME / 18.694.480/0001-01
25351.071903/2022-30 / 7880011
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508699220

DIMED S/A DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS / 92.665.611/0587-60
25351.071886/2022-31 / 7879871
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508647227

PHARMA VIDA EIRELI / 35.033.772/0001-04
25351.064099/2022-32 / 7880038
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0477664229

DROGAVAS PREÇO POPULAR / 44.713.884/0001-05
25351.074051/2022-32 / 7879701
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517246222

FARMACIA TUNAS DO PARANA LTDA / 44.594.834/0001-48
25351.071893/2022-32 / 7879931
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508668220

FELIPE CARVALHO REZENDE DE SA / 43.599.157/0001-98
25351.031039/2022-33 / 7880683
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244560223

marcos vinícius lacerda batista ltda / 44.391.641/0001-90
25351.052036/2022-33 / 7880575
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408321221

Expresso Roda Brasil Ltda / 04.405.310/0001-47
25351.073925/2022-34 / 8243078
862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 0516085221

GV DOS SANTOS FARMACIA / 36.415.904/0001-25
25351.071607/2022-39 / 7879810
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0505494220

DROGARIA POUPANCA/POLVILHO LTDA / 41.862.708/0001-39
25351.074037/2022-39 / 7880405
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517204227

DROGARIA ROSARIO S/A / 00.447.821/0164-17
25351.049863/2022-40 / 7880041
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0395548226

FARMACIA PREVINE LTDA / 44.913.229/0001-92
25351.074035/2022-40 / 7880436
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517198229

J A SAUDE DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA SAUDE MEDICOS E HOSPITALARES LTDA / 40.173.921/0001-70
25351.071524/2022-40 / 8243033
856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 0504602225

ALMEIDA & ALMEIDA PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA / 44.730.278/0001-90
25351.069713/2022-41 / 7879763
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0501768228

HIN COMERCIO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA / 41.928.530/0001-81
25351.068447/2022-41 / 7879746
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0492542224

G.A. DOS SANTOS DROGARIA - ME / 17.208.465/0001-35
25351.071901/2022-41 / 7879993
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508693221

DROGARIA GONCALVES HOLANDA LTDA / 44.351.533/0001-93
25351.071884/2022-41 / 7879854
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508641228

DROGARIA PRECINHO DE JARDIM PRIMAVERA 2 LTDA / 42.235.665/0001-24
25351.052027/2022-42 / 7880484
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408297224

VITAL FARMA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 44.232.640/0001-00
25351.070270/2022-42 / 7879806
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0502554221

COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS S SILVA LTDA / 44.347.058/0001-81
25351.054024/2022-43 / 7880621
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0418830226

RAPHAEL RENATO DA S. BRITO EIRELI / 15.433.090/0001-81
25351.071891/2022-43 / 7879914
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508662221

EMPREENDIMENTOS FARMACEUTICOS GLOBO LTDA / 63.503.007/0191-65
25351.052034/2022-44 / 7880531
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408315226

RCFARMA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 29.783.292/0001-68
25351.071475/2022-45 / 8243002
856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 0504377221

F & C FARMA LTDA / 44.581.362/0002-70
25351.073264/2022-47 / 7880453
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0514872223

BFD PHARMA LTDA / 41.449.394/0001-47
25351.071498/2022-50 / 1270499
702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÉUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 0504498223

FARMACIA JARDIM ELIZABETE LTDA / 44.527.321/0001-14
25351.073872/2022-51 / 7880440
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0515550229

R B DE ARAUJO TRANSPORTE DE CARGA / 30.980.794/0001-68
25351.040788/2022-51 / 4043158
728 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 0320288226

AGRA FILHOS COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 21.503.043/0001-60
25351.052018/2022-51 / 7880096
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408269229

RS PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA / 44.404.476/0001-63
25351.062884/2022-51 / 7880233
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0466993222

KARLA ROBERTA DOS SANTOS SA ME / 43.975.906/0001-34
25351.068445/2022-51 / 7879729
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0492536220

DROGARIA ULTRA IRAJA LTDA / 44.842.863/0001-81
25351.071882/2022-52 / 7879837
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508635223

JB DA SILVA / 38.437.871/0001-40
25351.031028/2022-53 / 7880561
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244516226

NOVAES NASCIMENTO COMERCIAL DE MEDICAMENTOS LTDA / 42.548.821/0001-07



Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social	CNPJ
W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA	43.232.006/0001-05
Nome Fantasia	
W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA	
Endereço na Internet	SAC
	4693100
Endereço Completo	Cidade/UF
RUA MAJOR ELÍZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPÃO 02 - VILA HÍPICA PAULISTA CEP: 17.520-440	MARÍLIA/SP
Responsável Técnico	Responsável Legal
FABRINA BARBIERI PERES	WAGNER ROBERTO DE LIMA ALUISIO DA SILVA LAMIN

Dados do Cadastro

Cadastro Nº	Data do Cadastro	Situação
1.27048-5	02/03/2022	Ativa
Nº do Processo	Cadastro	
<u>25351.071496/2022-61</u>	1 - Medicamento Especial	

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

RESOLUÇÃO-RE Nº 646, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Indeferir o pedido de Alteração de Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

DROGARIA SHOP LTDA - ME / 71.478.507/0001-01

25351.254737/2014-03 / 7319297

7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0364731225

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC 275/2019 e o documento emitido pela Vigilância Sanitária local encontra-se vencido, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

DAVID NASCIMENTO DROGARIA ME / 10.990.594/0002-60

25351.675604/2012-05 / 08381971

7427 - AFE/AE - ALTERAÇÃO - ENDEREÇO, POR ATO PÚBLICO / 0467431221

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação de declaração emitida pela autoridade competente ou a cópia do ato público que originou a alteração, conforme o disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014.

GOMES E VALDIERO LTDA ME / 12.141.166/0001-07

25351.635219/2013-06 / 7012877

7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 0364737224

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

A declaração do Anexo I da RDC nº 275/2019 apresentada não contém as assinaturas dos representantes, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019.

JEFFERSON ALBARRAN VIEIRA / 17.679.674/0001-67

25351.237623/2021-10 / 8220966

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

P DROGARIA LTDA ME / 07.398.042/0001-71

25351.260545/2005-37 / 0438921

7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 0364735228

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

RESOLUÇÃO-RE Nº 647, DE 25 E FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

C C FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO LTDA / 39.414.306/0001-20

25351.060648/2022-08 / 1270381

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452547227

REVITAL PHARMA COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DE MANIPULACAO LTDA / 33.946.137/0002-73

25351.063613/2022-12 / 1270410

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0472831229

E J S COMERCIO DE PRODUTOS E MEDICAMENTOS HOSPITALARES LTDA / 44.536.030/0001-92

25351.071521/2022-14 / 1270501

704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 0504579223

JOAO E PICCHETTI COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA. / 80.029.283/0001-33

25351.072107/2022-14 / 1270363

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0510114220

UNICO LOGISTICA E ARMAZENAGEM LTDA / 37.587.307/0001-40

25351.071477/2022-34 / 1270454

7176 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 0504383221

MANIPULANDO LABORATORIO LTDA / 43.765.421/0001-16

25351.060649/2022-44 / 1270394

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452550227

DROGARIA MAGISTRAL LTDA / 41.811.250/0001-99

25351.060647/2022-55 / 1270377

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452544222

W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 43.232.006/0001-05

25351.071496/2022-61 / 1270485

704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 0504494228

Pharma Villas Comercio e Manipulação LTDA / 39.664.724/0001-75

25351.060652/2022-68 / 1270406

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452599220

L.M.B. DROGARIA E MANIPULACAO LTDA - ME / 16.542.071/0002-37

25351.074131/2022-98 / 1270437

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0517788220

RESOLUÇÃO-RE Nº 648, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Alterar Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

J.B. DE OLIVEIRA JÚNIOR DISTRIBUIDORA / 04.968.644/0001-29

25351.744791/2010-03 / 1227677

7105 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0320636224

SAMSUNG SDS LATIN AMERICA TECNOLOGIA E LOGISTICA LTDA / 24.574.383/0005-01

25351.636978/2017-10 / 1171648

7013 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - RAZÃO SOCIAL / 0480065225

ICE CARGO LOGISTICA LTDA / 10.989.100/0001-46

25351.452279/2020-14 / 1238833

7254 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0479954224

CIRURGICA SERRA MAR LTDA / 31.908.034/0001-02

25351.324103/2019-21 / 1189634

7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0320566226

FOUR MED DISTRIBUIDORA HOSPITALAR IMPORTADORA LTDA - EPP / 24.711.499/0001-03

25351.303665/2016-34 / 1157955

7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0443124221

BRUMA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 14.241.216/0001-53

25351.666068/2017-53 / 1172280

7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0443155224

25351.666068/2017-53 / 1172280

7105 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0443156221

RESOLUÇÃO-RE Nº 649, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

AKOSPHARMA LTDA / 42.512.458/0001-70

25351.060651/2022-13 /

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452596225

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação das declarações assinadas do Anexo II da RDC nº 275/2019, contrariando o Art. 11 da RDC nº 275/2019 e Art. 3º da RDC nº 25/2011.

ELEVE MANIPULACAO VETERINARIA LTDA / 36.190.178/0001-90

25351.060650/2022-79 /

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452593221

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação das declarações assinadas do Anexo I e II da RDC nº 275/2019, contrariando o Art. 11 da RDC nº 275/2019 e Art. 3º da RDC nº 25/2011.

RESOLUÇÃO-RE Nº 650, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Alteração da Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

S & B DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA DE MEDICAMENTOS LTDA ME / 19.308.719/0001-12

25351.1775701/2018-84 / 1186607

7096 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0320541223

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

O documento apresentado, emitido pela autoridade sanitária local competente, não atesta o cumprimento dos requisitos técnicos para executar a atividade relacionada a substâncias sujeitas ao controle especial, conforme disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014.

RESOLUÇÃO-RE Nº 652, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Tornar insubstancial o indeferimento do pedido de Autorização de Funcionamento para a Empresa, conforme anexo, publicada pela Resolução - RE nº 581, de 23 de fevereiro de 2022, no Diário Oficial da União nº 39, de 24 de fevereiro de 2022, Seção 1 pág. 187.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO



Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social

W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ

43.232.006/0001-05

Nome Fantasia

W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Endereço na Internet
SAC

4693100

Endereço Completo

RUA MAJOR ELIZÍARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPÃO 02
- VILA HÍPICA PAULISTA CEP: 17.520-440

Cidade/UF

MARÍLIA/SP

Responsável Técnico

FABRINA BARBIERI PERES

Responsável Legal

WAGNER ROBERTO DE LIMA
ALUISIO DA SILVA LAMIN

Dados do Cadastro

Cadastro Nº

1.27047-1

Data do Cadastro

02/03/2022

Situação

Ativa

Nº do Processo

25351.071495/2022-16

Cadastro

1 - Medicamento

Atividades / Classes
Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

A N G RODRIGUES FILHO - ME / 40.206.766/0001-41
25351.052017/2022-15 / 7880086
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408266224

R B DE ARAUJO TRANSPORTE DE CARGA / 30.980.794/0001-68
25351.040787/2022-15 / 8242987
862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 0320287220

W.A COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 43.232.006/0001-05
25351.071495/2022-16 / 1270471
702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÉUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 0504493221

LAYAS DE FARIA MARTINS / 44.210.867/0001-47
25351.031027/2022-17 / 7880558
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244513221

DROGARIA FENIC FARMA EIRELI-ME / 17.285.278/0001-55
25351.052015/2022-18 / 7880069
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408260225

J OLIVEIRA COMERCIO DE MEDICAMENTOS EIRELI / 33.363.043/0002-71
25351.071899/2022-18 / 7879976
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508687226

QUEIROZ E NUNES DROGARIA LTDA / 44.349.466/0001-72
25351.060188/2022-18 / 7880129
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0447367221

DROGARIA COSTA LTDA ME / 42.492.341/0001-71
25351.073913/2022-18 / 8243051
860 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - VAREJISTA / 0515927228

F & C FARMA LTDA / 44.581.362/0001-99
25351.073157/2022-19 / 7880467
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0514760223

DROGARIA SANTOS AMORIM LTDA / 44.458.258/0001-01
25351.031034/2022-19 / 7880666
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244534224

V.W. SANTOS SILVA LTDA / 44.780.184/0001-25
25351.063275/2022-19 / 7880254
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0469864229

Iourenco e alves farmacia Itda / 44.281.243/0001-10
25351.052031/2022-19 / 7880513
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408306227

J F SOUSA ANJOS / 44.766.796/0001-63
25351.071888/2022-20 / 7879899
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508653221

G C G PAIVA / 23.607.985/0001-13
25351.071895/2022-21 / 7879959
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508674224

DROGARIA MARBAN EIRELI / 41.754.754/0001-14
25351.052020/2022-21 / 7880194
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408275223

RHS DROGARIA LTDA / 44.701.645/0001-27
25351.031030/2022-22 / 7880604
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244522221

FARMACIA MAIS POPULAR DO BRASIL LTDA / 44.191.546/0001-42
25351.063611/2022-23 / 7880328
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0472825224

ALESSANDRA FERNANDA BUSSIKI RONDON / 43.499.418/0001-06
25351.060191/2022-23 / 7880146
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0447376221

GLAUCIA LAISE DE ARAUJO GOMES EIRELI / 42.448.471/0001-07
25351.031048/2022-24 / 7880730
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244585229

GOBBO E JAQUINTO FARMACIA LTDA ME / 44.548.366/0001-75
25351.069973/2022-28 / 7879794
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0502175228

FOR LIFE MEDICAMENTOS LTDA / 41.315.709/0001-63
25351.074039/2022-28 / 7880393
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517210221

pokoloko industria e distribuidora de cosmeticos eireli / 33.416.485/0001-58
25351.051718/2022-29 / 4043022
721 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS PARA HIGIENE - INDÚSTRIA (SOMENTE MATRIZ) / 0405230222

BTA TRANSPORTE E LOGÍSTICA LTDA / 25.072.684/0001-68
25351.040783/2022-29 / 8242973
862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 0320263223

HOMEOPATIA VIDA LTDA / 42.057.217/0001-88
25351.071905/2022-29 / 7880345
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508075228

I. E. DO NASCIMENTO - ME / 18.694.480/0001-01
25351.071903/2022-30 / 7880011
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508699220

DIMED S/A DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS / 92.665.611/0587-60
25351.071886/2022-31 / 7879871
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508647227

PHARMA VIDA EIRELI / 35.033.772/0001-04
25351.064099/2022-32 / 7880038
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0477664229

DROGAVAS PREÇO POPULAR / 44.713.884/0001-05
25351.074051/2022-32 / 7879701
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517246222

FARMACIA TUNAS DO PARANA LTDA / 44.594.834/0001-48
25351.071893/2022-32 / 7879931
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508668220

FELIPE CARVALHO REZENDE DE SA / 43.599.157/0001-98
25351.031039/2022-33 / 7880683
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244560223

marcos vinícius lacerda batista ltda / 44.391.641/0001-90
25351.052036/2022-33 / 7880575
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408321221

Expresso Roda Brasil Ltda / 04.405.310/0001-47
25351.073925/2022-34 / 8243078
862 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - TRANSPORTADORA / 0516085221

GV DOS SANTOS FARMACIA / 36.415.904/0001-25
25351.071607/2022-39 / 7879810
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0505494220

DROGARIA POUPANCA/POLVILHO LTDA / 41.862.708/0001-39
25351.074037/2022-39 / 7880405
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517204227

DROGARIA ROSARIO S/A / 00.447.821/0164-17
25351.049863/2022-40 / 7880041
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0395548226

FARMACIA PREVINE LTDA / 44.913.229/0001-92
25351.074035/2022-40 / 7880436
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0517198229

J A SAUDE DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA SAUDE MEDICOS E HOSPITALARES LTDA / 40.173.921/0001-70
25351.071524/2022-40 / 8243033
856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 0504602225

ALMEIDA & ALMEIDA PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA / 44.730.278/0001-90
25351.069713/2022-41 / 7879763
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0501768228

HIN COMERCIO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA / 41.928.530/0001-81
25351.068447/2022-41 / 7879746
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0492542224

G.A. DOS SANTOS DROGARIA - ME / 17.208.465/0001-35
25351.071901/2022-41 / 7879993
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508693221

DROGARIA GONCALVES HOLANDA LTDA / 44.351.533/0001-93
25351.071884/2022-41 / 7879854
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508641228

DROGARIA PRECINHO DE JARDIM PRIMAVERA 2 LTDA / 42.235.665/0001-24
25351.052027/2022-42 / 7880484
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408297224

VITAL FARMA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 44.232.640/0001-00
25351.070270/2022-42 / 7879806
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0502554221

COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS S SILVA LTDA / 44.347.058/0001-81
25351.054024/2022-43 / 7880621
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0418830226

RAPHAEL RENATO DA S. BRITO EIRELI / 15.433.090/0001-81
25351.071891/2022-43 / 7879914
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508662221

EMPREENDIMENTOS FARMACEUTICOS GLOBO LTDA / 63.503.007/0191-65
25351.052034/2022-44 / 7880531
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408315226

RCFARMA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 29.783.292/0001-68
25351.071475/2022-45 / 8243002
856 - AFE - CONCESSÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - DISTRIBUIDORA / 0504377221

F & C FARMA LTDA / 44.581.362/0002-70
25351.073264/2022-47 / 7880453
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0514872223

BFD PHARMA LTDA / 41.449.394/0001-47
25351.071498/2022-50 / 1270499
702 - AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÉUTICOS - DISTRIBUIDORA (SOMENTE MATRIZ) / 0504498223

FARMACIA JARDIM ELIZABETE LTDA / 44.527.321/0001-14
25351.073872/2022-51 / 7880440
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0515550229

R B DE ARAUJO TRANSPORTE DE CARGA / 30.980.794/0001-68
25351.040788/2022-51 / 4043158
728 - AFE - CONCESSÃO - COSMÉTICOS, PERFUMES E PRODUTOS DE HIGIENE - TRANSPORTADORA (SOMENTE MATRIZ) / 0320288226

AGRA FILHOS COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 21.503.043/0001-60
25351.052018/2022-51 / 7880096
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0408269229

RS PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA / 44.404.476/0001-63
25351.062884/2022-51 / 7880233
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0466993222

KARLA ROBERTA DOS SANTOS SA ME / 43.975.906/0001-34
25351.068445/2022-51 / 7879729
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0492536220

DROGARIA ULTRA IRAJA LTDA / 44.842.863/0001-81
25351.071882/2022-52 / 7879837
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0508635223

JB DA SILVA / 38.437.871/0001-40
25351.031028/2022-53 / 7880561
733 - AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS / 0244516226

NOVAES NASCIMENTO COMERCIAL DE MEDICAMENTOS LTDA / 42.548.821/0001-07



Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social	CNPJ
W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA	43.232.006/0001-05
Nome Fantasia	
W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA	
Endereço na Internet	SAC
	4693100
Endereço Completo	Cidade/UF
RUA MAJOR ELÍZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPÃO 02 - VILA HÍPICA PAULISTA CEP: 17.520-440	MARÍLIA/SP
Responsável Técnico	Responsável Legal
FABRINA BARBIERI PERES	WAGNER ROBERTO DE LIMA ALUISIO DA SILVA LAMIN

Dados do Cadastro

Cadastro Nº	Data do Cadastro	Situação
1.27048-5	02/03/2022	Ativa
Nº do Processo	Cadastro	
<u>25351.071496/2022-61</u>	1 - Medicamento Especial	

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

RESOLUÇÃO-RE Nº 646, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Indeferir o pedido de Alteração de Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

DROGARIA SHOP LTDA - ME / 71.478.507/0001-01

25351.254737/2014-03 / 7319297

7111 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0364731225

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC 275/2019 e o documento emitido pela Vigilância Sanitária local encontra-se vencido, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

DAVID NASCIMENTO DROGARIA ME / 10.990.594/0002-60

25351.675604/2012-05 / 08381971

7427 - AFE/AE - ALTERAÇÃO - ENDEREÇO, POR ATO PÚBLICO / 0467431221

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação de declaração emitida pela autoridade competente ou a cópia do ato público que originou a alteração, conforme o disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014.

GOMES E VALDIERO LTDA ME / 12.141.166/0001-07

25351.635219/2013-06 / 7012877

7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 0364737224

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

A declaração do Anexo I da RDC nº 275/2019 apresentada não contém as assinaturas dos representantes, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019.

JEFFERSON ALBARRAN VIEIRA / 17.679.674/0001-67

25351.237623/2021-10 / 8220966

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

P DROGARIA LTDA ME / 07.398.042/0001-71

25351.260545/2005-37 / 0438921

7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 0364735228

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação da declaração assinada do Anexo I da RDC nº 275/2019 ou outro documento vigente emitido pela Vigilância Sanitária local que ateste a capacidade do estabelecimento, contrariando o art. 11 da RDC nº 275/2019, art. 3º da RDC nº 25/2011 e Lei nº 5.991/1973.

RESOLUÇÃO-RE Nº 647, DE 25 E FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

C C FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO LTDA / 39.414.306/0001-20

25351.060648/2022-08 / 1270381

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452547227

REVITAL PHARMA COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DE MANIPULACAO LTDA / 33.946.137/0002-73

25351.063613/2022-12 / 1270410

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0472831229

E J S COMERCIO DE PRODUTOS E MEDICAMENTOS HOSPITALARES LTDA / 44.536.030/0001-92

25351.071521/2022-14 / 1270501

704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 0504579223

JOAO E PICCHETTI COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA. / 80.029.283/0001-33

25351.072107/2022-14 / 1270363

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0510114220

UNICO LOGISTICA E ARMAZENAGEM LTDA / 37.587.307/0001-40

25351.071477/2022-34 / 1270454

7176 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 0504383221

MANIPULANDO LABORATORIO LTDA / 43.765.421/0001-16

25351.060649/2022-44 / 1270394

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452550227

DROGARIA MAGISTRAL LTDA / 41.811.250/0001-99

25351.060647/2022-55 / 1270377

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452544222

W.A COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 43.232.006/0001-05

25351.071496/2022-61 / 1270485

704 - AE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL / 0504494228

Pharma Villas Comercio e Manipulação LTDA / 39.664.724/0001-75

25351.060652/2022-68 / 1270406

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452599220

L.M.B. DROGARIA E MANIPULACAO LTDA - ME / 16.542.071/0002-37

25351.074131/2022-98 / 1270437

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0517788220

RESOLUÇÃO-RE Nº 648, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Alterar Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

J.B. DE OLIVEIRA JÚNIOR DISTRIBUIDORA / 04.968.644/0001-29

25351.744791/2010-03 / 1227677

7105 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0320636224

SAMSUNG SDS LATIN AMERICA TECNOLOGIA E LOGISTICA LTDA / 24.574.383/0005-01

25351.636978/2017-10 / 1171648

7013 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - RAZÃO SOCIAL / 0480065225

ICE CARGO LOGISTICA LTDA / 10.989.100/0001-46

25351.452279/2020-14 / 1238833

7254 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0479954224

CIRURGICA SERRA MAR LTDA / 31.908.034/0001-02

25351.324103/2019-21 / 1189634

7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0320566226

FOUR MED DISTRIBUIDORA HOSPITALAR IMPORTADORA LTDA - EPP / 24.711.499/0001-03

25351.303665/2016-34 / 1157955

7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0443124221

BRUMA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA / 14.241.216/0001-53

25351.666068/2017-53 / 1172280

7108 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0443155224

25351.666068/2017-53 / 1172280

7105 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIDORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES / 0443156221

RESOLUÇÃO-RE Nº 649, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

AKOSPHARMA LTDA / 42.512.458/0001-70

25351.060651/2022-13 /

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452596225

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação das declarações assinadas do Anexo II da RDC nº 275/2019, contrariando o Art. 11 da RDC nº 275/2019 e Art. 3º da RDC nº 25/2011.

ELEVE MANIPULACAO VETERINARIA LTDA / 36.190.178/0001-90

25351.060650/2022-79 /

705 - AE - CONCESSÃO - FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO / 0452593221

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

Não apresentação das declarações assinadas do Anexo I e II da RDC nº 275/2019, contrariando o Art. 11 da RDC nº 275/2019 e Art. 3º da RDC nº 25/2011.

RESOLUÇÃO-RE Nº 650, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Alteração da Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO

ANEXO

S & B DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA DE MEDICAMENTOS LTDA ME / 19.308.719/0001-12

25351.775701/2018-84 / 1186607

7096 - AE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA DO PRODUTO SUJEITO A CONTROLE ESPECIAL - ENDEREÇO / 0320541223

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:

O documento apresentado, emitido pela autoridade sanitária local competente, não atesta o cumprimento dos requisitos técnicos para executar a atividade relacionada a substâncias sujeitas ao controle especial, conforme disposto no artigo 15 e artigo 18 da RDC nº 16/2014.

RESOLUÇÃO-RE Nº 652, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2022

O Coordenador de Autorização de Funcionamento de Empresas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Tornar insubstancial o indeferimento do pedido de Autorização de Funcionamento para a Empresa, conforme anexo, publicada pela Resolução - RE nº 581, de 23 de fevereiro de 2022, no Diário Oficial da União nº 39, de 24 de fevereiro de 2022, Seção 1 pág. 187.

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

DANIEL MARCOS PEREIRA DOURADO





CERTIDÃO DE REGULARIDADE

Reg Nº: 86408

Nome do Estabelecimento:

WA COM MED

CNPJ:

43232006000105

Razão Social:

WA COM MED LTDA

Endereço:

R MJ ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA 133 GALPAO 2 HIP

Município:

MARILIA - SP

Ramo de Atividade:

DIST MED/PROD SAUDE/SAN DOMIS

Horário de Funcionamento do Estabelecimento:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui - Sex) Das 07:45h às 09:15

Responsável Técnico

CRF:

Dra. FABRINA BARBIERI PERES

FARMACÉUTICO

60600

Horário de assistência:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui - Sex) Das 07:45h às 09:15

ESTA CERTIDÃO DEVE SER AFIXADA EM UM LUGAR BEM VISÍVEL AO PÚBLICO

Certificamos que o estabelecimento a que se refere esta Certidão de Regularidade está inscrito neste Conselho Regional de Farmácia, atendendo o que dispõem os artigos 22, parágrafo único e 24, da Lei nº 3.820/60 e do Título IX da Lei nº 6.360/76. Tratando-se de Farmácia e Drogaria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos Responsáveis Técnicos.

Essa certidão foi expedida em 13 DE JANEIRO DE 2025.

A validade dessa certidão deve ser consultada no portal www.crfsp.org.br.

SÃO PAULO, 13 DE JANEIRO DE 2025.

Assinatura do Presidente do CRF

Dr. Marcelo Polacow Bisson

CRF-SP: 13573



QR-CODE



Documento assinado com certificado digital em conformidade com a Medida Provisória nº 2200-2/2001. Sua validade poderá ser confirmada por meio do programa Assinador Serpro.

As orientações para instalar o Assinador Serpro e realizar a validação do documento digital estão disponíveis em:
<https://www.serpro.gov.br/assinador-digital>.

SERPRO / SENATRAN



Carteira de Trabalho Digital

Data de emissão: 16/03/2023

Dados Pessoais

Nome civil

FABRINA BARBIERI PERES

CPF

368.278.998-70

Sexo

Feminino

Data de nascimento

23/05/1989

Nacionalidade

Brasileira

Nome da mãe

MARIA CRISTINA BARBIERI

Contratos de trabalho

14/01/2022 - Aberto

Empregador

**W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CNPJ RAIZ: 43.232.006**

Estabelecimento

**W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CNPJ: 43.232.006/0001-05
R MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA 133 GALPAO2 17520440 HIPICA PAULISTA
MARILIA SP**

Cargo

FARMACEUTICO(A) RESPONSAVEL

CBO Cargo

2234-05

Tipo de contrato

Prazo indeterminado

Salário contratual

R\$ 1.526,41 por mês

Relação de trabalho

Empregado

Tipo de admissão

Admissão

Fonte da informação

ESOCIAL

ANOTAÇÕES

16/12/2024 - Férias 16/12/2024 a 05/01/2025

01/10/2024 - Salário definido para R\$ 1.526,41 Por mês , com efeito a partir de

01/07/2024



Carteira de Trabalho Digital

Data de emissão: 16/03/2023

ANOTAÇÕES

- 01/10/2024 - Relação de trabalho definida para Empregado
- 16/09/2024 - Férias 16/09/2024 a 24/09/2024
- 18/12/2023 - Férias 18/12/2023 a 07/01/2024
- 02/10/2023 - Férias 02/10/2023 a 10/10/2023
- 01/10/2023 - Salário definido para R\$ 1.457,19 Por mês , com efeito a partir de 01/06/2023
- 19/12/2022 - Férias 19/12/2022 a 08/01/2023
- 01/10/2022 - Salário definido para R\$ 1.401,14 Por mês , com efeito a partir de 01/07/2022
- 14/01/2022 - Salário definido para R\$ 1.251,81 Por mês
- 14/01/2022 - Tipo de contrato definido para Prazo indeterminado
- 14/01/2022 - Estabelecimento definido para W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
- 14/01/2022 a (atual) - Cargo exercido de FARMACEUTICO(A) RESPONSABEL
- 14/01/2022 a (atual) - CBO Cargo exercido 2234-05
- 14/01/2022 - Admissão

TERMO DE ABERTURA

Balanço Patrimonial

Número: 3 Folha: 1

Contém este livro 12 folhas numeradas do No. 1 ao 12 emitidas através de processamento eletrônico de dados, que servirá de Balanço Patrimonial da empresa abaixo descrita no período de 01/01/2023 a 31/12/2023.

Nome da Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Ramo: Comércio atacadista de mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários

Endereço: RUA MAJOR ELIZIARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133

Complemento: GALPAO2

Bairro: HIPICA PAULISTA

Município: MARILIA

Estado: SP

Inscrição no CNPJ: 43.232.006/0001-05

Inscrição Estadual.....: 438.558.396.111

Registro na junta.....: 35237665611 Data registro: 23/08/2021

Inscrição Municipal.....:

MARILIA, 01/01/2023

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 14:11:19 que o documento de hash (SHA-256) d212a9a3c6a7d075bf4564033071e0e648c26ff14f0654628cd96f4bdad7c980 foi validado em 13/05/2025 14:07:07 através da transação blockchain 0x550620ab7d15c87d7c2e19cd1a3792d8bcd8e3a0496501a7ece0a0ab7a9b5d69 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 269567)



TERMO DE ENCERRAMENTO

Balanço Patrimonial

Número: 3 Folha: 12

Contém este livro 12 folhas numeradas do No. 1 ao 12 emitidas através de processamento eletrônico de dados, que serviu de Balanço Patrimonial da empresa abaixo descrita no período de 01/01/2023 a 31/12/2023.

Nome da Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Ramo: Comércio atacadista de mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários

Endereço: RUA MAJOR ELIZIARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133

Complemento: GALPAO2

Bairro: HIPICA PAULISTA

Município: MARILIA

Estado: SP

Inscrição no CNPJ: 43.232.006/0001-05

Inscrição Estadual.....: 438.558.396.111

Registro na junta.....: 35237665611 Data registro: 23/08/2021

Inscrição Municipal.....:

MARILIA, 31/12/2023

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 14:11:19 que o documento de hash (SHA-256) d212a9a3c6a7d075bf4564033071e0e648c26ff14f0654628cd96f4bdad7c980 foi validado em 13/05/2025 14:07:07 através da transação blockchain 0x550620ab7d15c87d7c2e19cd1a3792d8bcd8e3a0496501a7ece0a0ab7a9b5d69 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 269567)



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Folha: 0002

Inscrição: 43.232.006/0001-05

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPAO2, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Período: 01/01/2023 - 31/12/2023

Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021

COEFICIENTES DE ANÁLISES EM 31/12/2023

Coeficiente	Fórmula	Valor	Resultado
Índice de Liquidez Geral	Ativo Circulante + Realizável Longo Prazo Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante	6.130.754,96 + 0,00 2.679,24 + 0,00	2.288,24
Índice de Liquidez Corrente	Ativo Circulante Passivo Circulante	6.130.754,96 2.679,24	2.288,24
Índice de Liquidez Seca	Ativo Circulante - Estoque Passivo Circulante	6.130.754,96 - 13.519,93 2.679,24	2.283,20
Índice de Solvência Geral	Ativo Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante	6.130.754,96 2.679,24 + 0,00	2.288,24
Índice de Capital de Terceiros	Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante Patrimônio Líquido	2.679,24 + 0,00 6.128.075,72	0,00
Índice de Endividamento Geral	Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante Passivo Total	2.679,24 + 0,00 6.130.754,96	0,00
Índice de Endividamento Corrente	Passivo Circulante Patrimônio Líquido + Resultado de Exer. Futuros	2.679,24 6.128.075,72 + 0,00	0,00
Índice de Dívida a Curto Prazo	Passivo Circulante Passivo Não-Circulante	2.679,24 0,00	0,00
Grau de Endividamento	Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante Ativo	2.679,24 + 0,00 6.130.754,96	0,00

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SÓCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05

Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, SALPAO2, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Balanço encerrado em: 31/12/2023

Folha 1 de 1
JUCESP PROTOCOLO
0.896.201/24-7



BALANÇO PATRIMONIAL

Descrição	2023	2022
ATIVO	31/12/2023	31/12/2022
ATIVO CIRCULANTE	6.130.754,96D	1.392.773,43D
DISPONÍVEL	6.130.754,96D	1.392.773,43D
CAIXA	1.431.458,67D	1.136.209,64D
BANCOS CONTA MOVIMENTO	1.206.202,90D	302.163,80D
APLICAÇÕES FINANCEIRAS LIQUIDEZ IMEDIATA	31.030,50D	96.205,54D
CLIENTES	194.225,27D	737.840,30D
DUPLOCATAS A RECEBER	4.685.357,25D	249.973,48D
OUTROS CRÉDITOS	4.685.357,25D	249.973,48D
ADIANTEAMENTO A EMPREGADOS	419,11D	1.579,82D
TRIBUTOS A RECUPERAR/COMPENSAR	419,11D	1.557,34D
ESTOQUE	0,00	22,48D
MERCADORIAS, PRODUTOS E INSUMOS	13.519,93D	5.010,49D
	13.519,93D	5.010,49D



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05

Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 130, CALPAO2, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Balanço encerrado em: 31/12/2023

Folha: 0004

BALANÇO PATRIMONIAL

Descrição	2023	2022
PASSIVO	31/12/2023	31/12/2022
PASSIVO CIRCULANTE	6.130.754,96C	1.392.773,43C
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS	2.679,24C	3.323,34C
IMPOSTOS E CONTRIBUIÇÕES A RECOLHER	1.170,92C	0,00
OBRIGAÇÕES TRABALHISTA E PREVIDENCIÁRIA	1.170,92C	0,00
OBRIGAÇÕES COM O PESSOAL	1.508,32C	3.323,34C
OBRIGAÇÕES SOCIAIS	815,80C	2.335,36C
PATRIMÔNIO LÍQUIDO	692,52C	987,98C
CAPITAL SOCIAL	6.128.075,72C	1.389.450,09C
CAPITAL SUBSCrito	100.000,00C	100.000,00C
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	100.000,00C	100.000,00C
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	6.028.075,72C	1.289.450,09C
	6.028.075,72C	1.289.450,09C

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 14:11:19 que o documento de hash (SHA-256)

d212a9a3c6a7d075bf4564033071e0e648c26ff14f0654628cd96f4bdad7c980 foi validado em 13/05/2025 14:07:07 através da transação blockchain
0x550620ab7d15c87d7c2e19cd1a3792d8bcd8e3a0496501a7ece0a0ab7a9b5d69 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 269567)



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05
Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021
Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 153, GALPAO2, HIPICA PAU-ISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Folha: 0005

DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO DO EXERCÍCIO EM 31/12/2023

Descrição	2023	2022
RECEITA BRUTA	6.863.975,03	1.682.729,00
DEDUÇÕES	(69.439,33)	0,00
RECEITA LÍQUIDA	6.794.535,70	1.682.729,00
CMV	(1.036.559,91)	(350.568,54)
LUCRO BRUTO	5.757.975,79	1.332.160,46
DESPESAS OPERACIONAIS	(59.693,92)	(53.882,96)
DESPESAS COM VENDAS	(1.286,36)	0,00
DESPESAS ADMINISTRATIVAS	(5.472,46)	(2.485,19)
DESPESAS COM PESSOAL	(38.395,61)	(48.071,95)
DESPESAS TRIBUTARIAS	(14.539,49)	(3.325,82)
RESULTADO OPERACIONAL	40.343,76	(3.112,04)
DESPESAS FINANCEIRAS	(3.741,84)	(3.119,27)
RECEITAS FINANCEIRAS	44.085,60	7,23
RESULTADO OPERACIONAL	0,00	0,00
RESULTADO ANTES DO IR E CSLL	5.738.625,63	1.275.165,46
RESULTADO DO EXECÍCIO	5.738.625,63	1.275.165,46
LUCRO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	5.738.625,63	1.275.165,46

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SÓCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 123, GALPÃO 2, HIPICA-PAULISTA, MARILIA/SP,
CEP 17520-440

Folha: 0006

Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021

Realizado em 31 de Dezembro de 2023

DEMONSTRAÇÃO DOS LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

Discriminação	Valor	
	2023	2022
LUCROS/PREJUÍZOS		
Saldo Anterior de Lucros Acumulados	1.289.450,09	14.284,63
Ajustes Credores de Períodos-base Anteriores	0,00	0,00
Reversão de Reservas	0,00	0,00
Outros Recursos	0,00	0,00
Lucro Líquido do Ano	5.738.625,63	1.278.493,96
(-)Saldo Anterior de Prejuízo Acumulado	0,00	0,00
(-)Ajustes Devedores de Períodos-base Anteriores	0,00	0,00
(-)Prejuízo Líquido do Ano	0,00	(3.328,50)
TOTAL	7.028.075,72	1.289.450,09

DESTINAÇÕES

Transferências para Reservas	0,00	0,00
Dividendos ou Lucros Distribuídos, Pagos ou Creditados	(1.000.000,00)	0,00
Parcela dos Lucros Incorporados ao Capital	0,00	0,00
Outras Destinações	0,00	0,00
TOTAL	(1.000.000,00)	0,00

LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SÓCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contádor
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 14:11:19 que o documento de hash (SHA-256)

d212a9a3c6a7d075bf4564033071e0e648c26ff14f0654628cd96f4bdad7c980 foi validado em 13/05/2025 14:07:07 através da transação blockchain
0x550620ab7d15c87d7c2e19cd1a3792d8bcd8e3a0496501a7ece0a0ab7a9b5d69 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 269567)



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Folha:

0007

C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPA 02, HÍDRAULICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Período: 01/01/2023 - 31/12/2023

Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021

DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO

Histórico	CAPITAL REALIZADO AUTORIZADO		
	Capital Social	LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS	Total

Saldo em 31/12/2021	100.000,00	14.284,63	114.284,63
Lucro/ Prejuizo Líquido	0,00	1.275.165,46	1.275.165,46
Saldo em 31/12/2022	100.000,00	1.289.450,09	1.389.450,09
Lucro/ Prejuizo Líquido	0,00	4.738.625,63	4.738.625,63
Saldo em 31/12/2023	100.000,00	6.028.075,72	6.128.075,72

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SÓCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05
Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GUARAPAO 02, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440
Período: 01/01/2023 - 31/12/2023 Insc. Junta Comercial: 35237365612 Data: 23/08/2021

Folha: 0008

DEMONSTRAÇÃO DOS FLUXOS DE CAIXA PELO MÉTODO DIRETO EM 31 DE DEZEMBRO-DF 2023

2023	2022
2.405.911,64	1.444.214,42
(1.045.069,35)	(345.143,43)
(26.245,27)	(42.346,71)
1.334.597,02	1.056.724,28
(58.393,44)	(11.936,37)
1.276.203,58	1.044.787,91
19.045,45	(8.923,05)
1.295.249,03	1.035.864,86

ATIVIDADES OPERACIONAIS

Valores Recebidos de Clientes	2.405.911,64	1.444.214,42
Valores pagos a fornecedores	(1.045.069,35)	(345.143,43)
Valores pagos a empregados	(26.245,27)	(42.346,71)
CAIXA GERADO PELAS OPERAÇÕES	1.334.597,02	1.056.724,28
Tributos pagos	(58.393,44)	(11.936,37)
FLUXO DE CAIXA ANTES DE ITENS EXTRAORDINÁRIOS	1.276.203,58	1.044.787,91
Outros recebimentos(pagamento) líquidos	19.045,45	(8.923,05)
CAIXA LÍQUIDO PROVENIENTE DAS ATIVIDADES OPERACIONAIS	1.295.249,03	1.035.864,86

ATIVIDADES DE FINANCIAMENTO

Pagamentos de lucros e dividendos	(1.000.000,00)	0,00
CAIXA LÍQUIDO GERADO PELAS ATIVIDADES DE FINANCIAMENTOS	(1.000.000,00)	0,00
amento nas Disponibilidades	295.249,03	1.035.864,86
DISPONIBILIDADES - NO INÍCIO DO PERÍODO	1.136.209,64	100.344,78

Aumento nas Disponibilidades

DISPONIBILIDADES - NO INÍCIO DO PERÍODO

~~DISPONIBILIDADES - NO FIM DO PÉRIODO~~

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20

Prova de Autenticidade válida até 11/08/2025



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 14:11:19 que o documento de hash (SHA-256)
d212a9a3c6a7d075bf4564033071e0e648c26f1f40654628cd96f4bdad7c980 foi validado em 13/05/2025 14:07:07 através da transação blockchain
0x550620ab7d15c87d7c2e19cd1a3792d8bbdc8e3a0496501a7ece0a0ab7a9b5d69 e pode ser verificado em <https://www.dautin.com/FileCheck> (NID: 269567)



NOTAS EXPLICATIVAS

1- CONTEXTO OPERACIONAL

W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA com sua sede e domicilio na Rua Major Elizario de Camargo Barbosa, n.º 133 - Galpão 02 – Hipica Paulista - CEP 17.520-440 na cidade de Marilia – Estado de São Paulo com registro sob nº 35237665611 em 23/08/2021 e CNPJ: 43.232.006/0001-05. Pessoa Jurídica com tributação optante pelo **LUCRO PRESUMIDO**. Seu objeto social é Comércio atacadista de medicamentos sem fracionamento, produtos farmacêuticos de uso humano, produtos hospitalares, odontológicos, instrumentos e material médico, cirúrgico hospitalar e de laboratórios, máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico hospitalar, partes e peças, artigos médicos e ortopédicos, produtos de higiene, limpeza e saneantes e mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários.

2 - POLÍTICA CONTÁBIL E BASE DE PREPARAÇÃO

As demonstrações contábeis encerradas em **31 de Dezembro de 2022 e 31 de Dezembro de 2023 (comparativos)** aqui compreendidos: Balanço Patrimonial, Demonstração do Resultado, Demonstração dos Lucros ou Prejuízos Acumulados (DLPA) e Demonstração das Fluxos de caixa (DFC), foram elaboradas a partir das diretrizes contábeis e dos preceitos da Legislação Comercial, Lei n. 10.406/2002 e demais legislações aplicáveis e aos Princípios Contábeis. O resultado é apurado de acordo com o regime de competência, que estabelece que as receitas e despesas devem ser incluídas na apuração dos resultados dos períodos em que ocorrem, sempre simultaneamente quando se correlacionarem, independentemente de recebimento ou pagamento. Os administradores da empresa optaram pela contratação de **contabilidade terceirizada**, a qual se encontra perfeitamente atinada a legislação profissional, e estando assim, regulamentada pelo Conselho Federal de Contabilidade no que tange a questão ética e profissional e ainda conforme previsto em cláusulas contratuais. Assim, a administração da empresa, declara que tomou ciência do conteúdo do aludido contrato em todos os seus termos. Os resultados produzidas são frutos do documental remetido para contabilização pela administração da empresa, respondendo está, pela veracidade, integralidade e procedência. A administração encontra-se ciente de toda a legislação aqui aplicável, especialmente no tocante a Lei 11.101/2005 que informa o contribuinte das suas responsabilidades quanto as documentações e procedimentos. A responsabilidade profissional do contabilista que referenda estas demonstrações contábeis está limitada os fatos contábeis efetivamente notificados pela administração da empresa a este profissional. As demonstrações contábeis incluem estimativas e premissas, tais como: mensuração de perdas estimadas; estimativas do valor justa; provisões; perdas por redução ao valor recuperável (Impairment) e a determinação da vida útil de determinados ativos.

3 - APRESENTAÇÃO DAS MOEDA E DEMONSTRAÇÕES FINANCEIRAS

As demonstrações contábeis estão apresentadas em REAIS, que é a moeda funcional da empresa. Assim o ativo, o passivos e o resultado apresentado nas demonstrações contábeis mesmo quando contratados em moeda estrangeiras são ajustados às diretrizes contábeis vigente no Brasil e convertidos para Reais, de acordo com as taxas de câmbio da moeda local. Os eventuais ganhos e perdas resultantes do processo de conversão são transferidos para o resultado do período atendendo ao regime de competência. As demonstrações contábeis foram elaboradas de acordo com as práticas contábeis adotadas no Brasil.

4 - PRINCIPAIS PRATICAS CONTABEIS

A) Ativo Circulante - A prática contábil adotada é pelo regime de Competência. a moeda funcional da empresa e o real os direitos estão em conformidade com seus efetivos valores reais e vencíveis dentro do exercício -



NOTAS EXPLICATIVAS

B) Passivo Circulante - Os deveres estão em conformidade com seus efetivos valores reais sendo vencíveis dentro do exercício social e registrados e mantidos no balanço patrimonial pelo valor nominal dos títulos

5 - IMOBILIZADO

Avaliado inicialmente ao custo histórico, sendo considerados como custo todos os valores necessários para que o imobilizado estivesse à disposição da administração. As alíquotas de depreciação estão fundamentadas no tempo de utilização dos referidos bens e considerados o valor residual para fins de cálculo dentro do método linear, tudo em conformidade com a Resolução 1255/2.009 que instituiu o Pronunciamento Técnico PME - Contabilidade para Pequenas e Médias Empresas, com suas contas delimitadas pelas taxas estabelecidas na legislação.

6 - PATRIMONIO LIQUIDO

O capital social é de R\$ 100.000,00 (Cem mil reais) divididos em 100.000 quotas de valor nominal R\$ 1,00 (hum real), integralizadas, neste ato em moeda corrente do País, pelos sócios:

SOCIO	QUOTAS	R\$
ALUISIO DA SILVA LAMIN	50.000	50.000,00
WAGNER ROBERTO DE LIMA	50.000	50.000,00
TOTAL	100.000	100.000,00

7 - PREVISÕES, ATIVOS E PASSIVOS CONTINGENTE

A empresa está sujeita à contingências fiscais, legais, trabalhistas, cíveis e outras. Em bases periódicas a Administração da sociedade revisa o quadro de contingências conhecidas, avalia a possibilidade de eventuais perdas com as mesmas, ajustando a precisão para contingências e eventuais, a débito ou crédito de resultados, quando necessário.

8 - INSTRUMENTO FINANCEIROS

Os instrumentos financeiros, ativos e passivos da empresa em **31 de Dezembro de 2023** estão todos registrados em contas patrimoniais e não apresentam valores de mercado diferente dos reconhecidos nas Demonstrações Financeiras.

9 - RECEITAS E DESPESAS

As receitas da empresa são apuradas pelo valor justa recebido com base nas notas fiscais, e as despesas da empresa pelo valor justo incorrido através de notas fiscais e recibos, em conformidade com as exigências legais e Fiscais.

10 - EVENTOS SUBSEQUENTES

A empresa não incorreu em nenhum evento subsequente favorável ou desfavorável entre o final do período contábil e a data da aprovação da demonstrações financeiras apresentadas para aprovação.

11 - DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE

A empresa declara expressamente que a elaboração e a apresentação das demonstrações contábeis estão em conformidade com o NBC TG 1000 - Contabilidade para Pequenas e Médias Empresas, expedida pelo Conselho Federal



NOTAS EXPLICATIVAS

de Contabilidade através da Resolução 1.255/2009. A administração da empresa também procedeu ao exame conceitual e concluiu que a empresa não possui prestação pública de contas e assim encontra-se apta a exercer a faculdade pela aplicação do previsto na Contabilidade para Pequenas e Médias Empresas.

12 - DAS INFORMAÇÕES

As informações relativas ao **período-base 2023**, fornecidas para escrituração e elaboração das demonstrações contábeis, obrigações acessórias, apuração de tributos e arquivos eletrônicos exigidos pela fiscalização federal, estadual, municipal, trabalhista, previdenciária, comerciais, financeira e bancária são fidedignas, repassadas ao responsável técnico contabil pelo Administrador Socio Responsável da empresa **W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA** com sua sede e domicílio na Rua Major Elizario de Camargo Barbosa, n.º 133 - Galpão 02 – Hipica Paulista - CEP 17.520-440 na cidade de Marília – Estado de São Paulo com registro sob nº 35237665611 em 23/08/2021 e CNPJ: 43.232.006/0001-05.

13 - ESTOQUES

Os estoque registrados em conta própria foram pelos Administradores e funcionários, levantados fisicamente e avaliados de acordo com a política de mensuração de estoque determinada pela empresa e perfazem a realidade do **período encerrado em 2023**, e repassados ao responsável técnico para elaboração e transcrição ao Balanço Patrimonial.

14 - RESULTADO ABRANGENTE

Não foi transcrita neste Livro Diário a DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO ABRANGENTE, pois, não houve mutação DO patrimônio Líquido durante os exercícios comparados, resultante de transações e outros eventos que não são derivados de transação com os sócios. (item 3.18 da resolução do CFC 1255/09)

15 - CONTINUIDADE

A empresa avalia que possui habilidade em continuar operando normalmente e pretende dar continuidade aos negócios. Não tem conhecimento de nenhuma incerteza material que possa gerar dúvidas significativas sobre a capacidade de continuar operando. Portanto, as demonstrações financeiras foram elaboradas com base no princípio da continuidade operacional.

SOCIO ADMINISTRADOR

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SÓCIO ADMINISTRADOR
C.P.F. 226.184.288-03
R.G. 340623354 - SP -

RESPONSÁVEL TÉCNICO

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
C.R.C. PR-036115/O-2
C.P.F. 640.713.679-20



Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 11/08/2025

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A Dautin Blockchain CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **d212a9a3c6a7d075bf4564033071e0e648c26ff14f0654628cd96f4bdad7c980** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Binance Smart Chain, sob o identificador único denominado **NID 269567** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**BALANÇO PATRIMONIAL W.A 2023**", cujo assunto é descrito como "**BALANÇO PATRIMONIAL W.A 2023**", faz prova de que em **13/05/2025 14:05:26**, o responsável **W.a. Comercio de Medicamentos Ltda (43.232.006/0001-05)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de **W.a. Comercio de Medicamentos Ltda** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **13/05/2025 14:12:26** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Civil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site <https://www.dautin.com> e informe o código da transação blockchain **0x550620ab7d15c87d7c2e19cd1a3792d8bdc8e3a0496501a7ece0a0ab7a9b5d69**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://bscscan.com/>

¹ Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.



Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.



TERMO DE ABERTURA

Balanço Patrimonial

Número: 4 Folha: 1

Contém este livro 12 folhas numeradas do No. 1 ao 12 emitidas através de processamento eletrônico de dados, que servirá de Balanço Patrimonial da empresa abaixo descrita no período de 01/01/2024 a 31/12/2024.

Nome da Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Ramo: Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

Endereço: RUA MAJOR ELIZIARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133

Complemento: GALPAO2

Bairro: HIPICA PAULISTA

Município: MARILIA

Estado: SP

Inscrição no CNPJ: 43.232.006/0001-05

Inscrição Estadual.....: 438.558.396.111

Registro na junta.....: 35237665611 Data registro: 23/08/2021

Inscrição Municipal.....:

MARILIA, 01/01/2024

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 11:00:07 que o documento de hash (SHA-256) 1e394b381bac99572fb6946bf58a06413fb84bcc70c0160104e83ccbb4a69334 foi validado em 13/05/2025 10:58:56 através da transação blockchain 0xcdffffafaf73fc87b6463e54da01cdd4ec29770e773b86478428a5c9b73dcc901 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 269532)



TERMO DE ENCERRAMENTO

Balanço Patrimonial

Número: 4 Folha: 12

Contém este livro 12 folhas numeradas do No. 1 ao 12 emitidas através de processamento eletronico de dados, que serviu de Balanço Patrimonial da empresa abaixo descrita no período de 01/01/2024 a 31/12/2024.

Nome da Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Ramo: Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133

Complemento: GALPAO2

Bairro: HIPICA PAULISTA

Municipio: MARILIA

Estado: SP

Inscrição no CNPJ: 43.232.006/0001-05

Inscrição Estadual.....: 438.558.396.111

Registro na junta.....: 35237665611 Data registro: 23/08/2021

Inscrição Municipal.....:

MARILIA, 31/12/2024

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 11:00:07 que o documento de hash (SHA-256) 1e394b381bac99572fb6946bf58a06413fb84bcc70c0160104e83ccbb4a69334 foi validado em 13/05/2025 10:58:56 através da transação blockchain 0xcdffffafaf73fc87b6463e54da01cdd4ec29770e773b86478428a5c9b73dcc901 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 269532)



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05
Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/03/2023
Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALFAOZ, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CE
17520-440

Balanço encerrado em: 31/12/2024

JUCESP PROTOCOLO
0.941.774/25-9



BALANÇO PATRIMONIAL

Descrição	2024	2023
ATIVO	31/12/2024	31/12/2023
ATIVO CIRCULANTE	5.364.330,24D	6.130.754,96D
DISPONÍVEL	5.325.870,28D	6.130.754,96D
CAIXA	2.443.751,43D	1.431.458,67D
BANCOS CONTA MOVIMENTO	1.149.823,45D	1.206.202,90D
APLICAÇÕES FINANCEIRAS LIQUIDEZ IMEDIATA	5.390,06D	31.030,50D
CLIENTES	1.288.537,92D	194.225,27D
DUPLICATAS A RECEBER	2.872.185,55D	4.685.357,25D
OUTROS CRÉDITOS	2.872.185,55D	4.685.357,25D
ADIANTAMENTO A EMPREGADOS	313,68D	419,11D
ESTOQUE	9.619,62D	13.519,93D
MERCADORIAS, PRODUTOS E INSUMOS	9.619,62D	13.519,93D
ATIVO NÃO-CIRCULANTE	38.459,96D	0,00
INVESTIMENTOS	38.459,96D	0,00
INVESTIMENTOS DIVERSOS	30.000,00D	0,00
CONSÓRCIOS	8.459,96D	0,00



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05
Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021
Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPÃO, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Balanço encerrado em: 31/12/2024

Folha: 0003
Número livro: 0004

BALANÇO PATRIMONIAL

Descrição	2024	2023
PASSIVO	31/12/2024	31/12/2023
PASSIVO CIRCULANTE	5.364.330,24C	6.130.754,96C
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS	81.602,97C	2.679,24C
IMPOSTOS E CONTRIBUIÇÕES A RECOLHER	80.053,07C	1.170,92C
OBRIGAÇÕES TRABALHISTA E PREVIDENCIÁRIA	80.053,07C	1.170,92C
OBRIGAÇÕES COM O PESSOAL	1.549,90C	1.508,32C
OBRIGAÇÕES SOCIAIS	544,22C	815,80C
PATRIMÔNIO LÍQUIDO	1.005,68C	692,52C
CAPITAL SOCIAL	5.282.727,27C	6.128.075,72C
CAPITAL SUBSCRITO	100.000,00C	100.000,00C
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	100.000,00C	100.000,00C
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	5.182.727,27C	6.028.075,72C
	5.182.727,27C	6.028.075,72C

RECONHECEMOS A EXATIDÃO DO PRESENTE BALANÇO PATRIMONIAL ENCERRADO EM 31/12/2024 TOTALIZANDO NO ATIVO E PASSIVO: R\$ 5.364.330,24 (cinco milhões trezentos e sessenta e quatro mil trezentos e trinta reais e vinte e quatro centavos)

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05
Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021
Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPAO 2, HÍPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Folha: 0004
Número livro: 0004

DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO DO EXERCÍCIO EM 31/12/2024

Descrição	2024	2023
RECEITA BRUTA	12.966.591,35	6.863.975,03
DEDUÇÕES	(1.249.598,44)	(69.439,33)
RECEITA LÍQUIDA	11.716.992,91	6.794.535,70
CMV	(1.562.746,50)	(1.036.559,91)
LUCRO BRUTO	10.154.246,41	5.757.975,79
DESPESAS OPERACIONAIS	(9.949.850,18)	(59.693,92)
DESPESAS COM VENDAS	(2.713.811,83)	(1.286,36)
DESPESAS ADMINISTRATIVAS	(4.371.282,44)	(5.472,46)
DESPESAS COM PESSOAL	(27.160,94)	(38.395,61)
DESPESAS TRIBUTARIAS	(2.837.594,97)	(14.539,49)
RESULTADO OPERACIONAL	(907,34)	40.343,76
DESPESAS FINANCEIRAS	(5.453,04)	(3.741,84)
RECEITAS FINANCEIRAS	4.545,70	44.085,60
RESULTADO OPERACIONAL	0,00	0,00
RESULTADO ANTES DO IR E CSLL	203.488,89	5.738.625,63
PROVISÕES PARA IR E CSLL	(48.837,34)	0,00
RESULTADO DO EXERCÍCIO	154.651,55	5.738.625,63
LUCRO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	154.651,55	5.738.625,63

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SÓCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GAI P.O2, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP,

CEP: 17520-440

Insc. Junta Comercial: 3523-0665611 Data: 23/08/2021

Realizado em 31 de Dezembro de 2024

Folha: 0005

Número livro: 0004

DEMONSTRAÇÃO DOS LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

Discriminação	Valor	
	2024	2023
LUCROS/PREJUÍZOS		
Saldo Anterior de Lucros Acumulados	6.028.075,72	1.289.450,09
Ajustes Credores de Períodos-base Anteriores	0,00	0,00
Reversão de Reservas	0,00	0,00
Outros Recursos	0,00	0,00
Lucro Líquido do Ano	154.651,55	5.738.625,63
(-)Saldo Anterior de Prejuízo Acumulado	0,00	0,00
(-)Ajustes Devedores de Períodos-base Anteriores	0,00	0,00
(-)Prejuízo Líquido do Ano	0,00	0,00
TOTAL	6.182.727,27	7.028.075,72

DESTINAÇÕES

Transferências para Reservas	0,00	0,00
Dividendos ou Lucros Distribuídos, Pagos ou Creditados	(1.000.000,00)	(1.000.000,00)
Parcela dos Lucros Incorporados ao Capital	0,00	0,00
Outras Destinações	0,00	0,00
TOTAL	(1.000.000,00)	(1.000.000,00)

LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SÓCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133, GALPAO 2, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Período: 01/01/2024 - 31/12/2024

Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 23/08/2021

Folha:

Número livro:

0006

0004

DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO

Histórico	CAPITAL REALIZADO AUTORIZADO	LUCROS OU PREJUIZOS ACUMULADOS	Total
	Capital Social		
Saldo em 31/12/2022	100.000,00	1.289.450,09	1.389.450,09
Lucro/ Prejuizo Líquido	0,00	4.738.625,63	4.738.625,63
Saldo em 31/12/2023	100.000,00	6.026.075,72	6.128.075,72
Lucro/ Prejuizo Líquido	0,00	-845.348,45	-845.348,45
Saldo em 31/12/2024	100.000,00	5.182.727,27	5.282.727,27

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/Q/2
CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
C.N.P.J.: 43.232.006/0001-05
Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARCO BARBOSA, 133, GALPÃO 2, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440
Período: 01/01/2024 - 31/12/2024 Ínsc. Junta Comercial: 35237605611 Data: 23/08/2021

Folha: 0007
 Número livro: 0004

**DEMONSTRAÇÃO DOS FLUXOS DA CAIXA PELO MÉTODO DIRETO EM
31 DE DEZEMBRO DE 2024**

ATIVIDADES OPERACIONAIS

	2024	2023
Valores Recebidos de Clientes	14.371.727,84	2.405.911,64
Valores pagos a fornecedores	(1.763.050,12)	(1.045.069,35)
Valores pagos a empregados	(18.244,12)	(26.245,27)
CAIXA GERADO PELAS OPERAÇÕES	12.590.433,60	1.334.597,02
Tributos pagos	(616.084,30)	(58.393,44)
FLUXO DE CAIXA ANTES DE ITENS EXTRAORDINÁRIOS	11.974.349,30	1.276.203,58
Outros recebimentos(pagamento) líquidos	(9.923.596,58)	19.045,45
CAIXA LÍQUIDO PROVENIENTE DAS ATIVIDADES OPERACIONAIS	2.050.752,72	1.295.249,03

ATIVIDADES DE INVESTIMENTO

Aquisição de ações/cotas	(38.459,96)	0,00
CAIXA LÍQUIDO USADO NAS ATIVIDADES DE INVESTIMENTOS	(38.459,96)	0,00

ATIVIDADES DE FINANCIAMENTO

Pagamentos de lucros e dividendos	(1.000.000,00)	(1.000.000,00)
CAIXA LÍQUIDO GERADO PELAS ATIVIDADES DE FINANCIAMENTOS	(1.000.000,00)	(1.000.000,00)
Aumento nas Disponibilidades	1.012.292,76	295.249,03
DISPONIBILIDADES - NO INÍCIO DO PERÍODO	1.431.458,67	1.136.209,64
DISPONIBILIDADES - NO FINAL DO PERÍODO	2.443.751,43	1.431.458,67

WAGNER ROBERTO DE LIMA
 SOCIO ADMINISTRATIVO
 CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
 Contador

Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
 CPF: 640.713.679-20



Empresa: W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Inscrição: 43.232.006/0001-05

Endereço: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO E ARBOSA, 133, CALPAO 2, HIPICA PAULISTA, MARILIA/SP, CEP 17520-440

Período: 01/01/2024 - 31/12/2024

Insc. Junta Comercial: 35237665611 Data: 22/08/2021

Folha: 0008
Número livro: 0004

COEFICIENTES DE ANÁLISES EM 31/12/2024

Coefficiente	Fórmula	Valor	Resultado
Índice de Liquidez Geral	Ativo Circulante + Realizável Longo Prazo	5.325.870,28 + 0,00	65,27
	Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante	81.602,97 + 0,00	
Índice de Liquidez Corrente	Ativo Circulante	5.325.870,28	65,27
	Passivo Circulante	81.602,97	
Índice de Solvência Geral	Ativo	5.364.330,24	65,74
	Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante	81.602,97 + 0,00	
Índice de Endividamento Geral	Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante	81.602,97 + 0,00	0,02
	Passivo Total	5.364.330,24	
Índice de Endividamento Corrente	Passivo Circulante	81.602,97	0,02
	Patrimônio Líquido + Resultado de Exer. Futuros	5.282.727,27 + 0,00	
Grau de Endividamento	Passivo Circulante + Passivo Não-Circulante	81.602,97 + 0,00	0,02
	Ativo	5.364.330,24	

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRATIVO
CPF: 226.184.288-03

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
Reg. no CRC - PR sob o No. 036115/O-2
CPF: 640.713.679-20

Sistema licenciado para ELLITTECON CONTABILIDADE - EIRELI



v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 13/05/2025 11:00:07 que o documento de hash (SHA-256) 1e394b381bac99572fb6946bf58a06413fb84bcc70c0160104e83ccb4a69334 foi validado em 13/05/2025 10:58:56 através da transação blockchain 0xcdffffafaf73fc87b6463e54da01cdd4ec29770e773b86478428a5c9b73dcc901 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 269532)



NOTAS EXPLICATIVAS

1- CONTEXTO OPERACIONAL

W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA com sua sede e domicilio na Rua Major Elizario de Camargo Barbosa, n.º 133 - Galpão 02 – Hipica Paulista - CEP 17.520-440 na cidade de Marilia – Estado de São Paulo com registro sob nº 35237665611 em 23/08/2021 e CNPJ: 43.232.006/0001-05. Pessoa Jurídica com tributação optante pelo **LUCRO REAL**. Seu objeto social é Comércio atacadista de medicamentos sem fracionamento, produtos farmacêuticos de uso humano, produtos hospitalares, odontológicos, instrumentos e material médico, cirúrgico hospitalar e de laboratórios, máquinas, aparelhos e equipamentos para uso odonto-médico hospitalar, partes e peças, artigos médicos e ortopédicos, produtos de higiene, limpeza e saneantes e mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários.

2 - POLÍTICA CONTÁBIL E BASE DE PREPARAÇÃO

As demonstrações contábeis encerradas em **31 de Dezembro de 2023 e 31 de Dezembro de 2024** (**comparativos**) aqui compreendidos: Balanço Patrimonial, Demonstração do Resultado, Demonstração dos Lucros ou Prejuízos Acumulados (DLPA) e Demonstração das Fluxos de caixa (DFC), foram elaboradas a partir das diretrizes contábeis e dos preceitos da Legislação Comercial, Lei n. 10.406/2002 e demais legislações aplicáveis e aos Princípios Contábeis. O resultado é apurado de acordo com o regime de competência, que estabelece que as receitas e despesas devem ser incluídas na apuração dos resultados dos períodos em que ocorrem, sempre simultaneamente quando se correlacionarem, independentemente de recebimento ou pagamento. Os administradores da empresa optaram pela contratação de **contabilidade terceirizada**, a qual se encontra perfeitamente atinada a legislação profissional, e estando assim, regulamentada pelo Conselho Federal de Contabilidade no que tange a questão ética e profissional e ainda conforme previsto em cláusulas contratuais. Assim, a administração da empresa, declara que tomou ciência do conteúdo do aludido contrato em todos os seus termos. Os resultados produzidas são frutos do documental remetido para contabilização pela administração da empresa, respondendo está, pela veracidade, integralidade e procedência. A administração encontra-se ciente de toda a legislação aqui aplicável, especialmente no tocante a Lei 11.101/2005 que informa o contribuinte das suas responsabilidades quanto as documentações e procedimentos. A responsabilidade profissional do contabilista que referenda estas demonstrações contábeis está limitada os fatos contábeis efetivamente notificados pela administração da empresa a este profissional. As demonstrações contábeis incluem estimativas e premissas, tais como: mensuração de perdas estimadas; estimativas do valor justa; provisões; perdas por redução ao valor recuperável (Impairment) e a determinação da vida útil de determinados ativos.

3 - APRESENTAÇÃO DAS MOEDA E DEMONSTRAÇÕES FINANCEIRAS

As demonstrações contábeis estão apresentadas em REAIS, que é a moeda funcional da empresa. Assim o ativo, o passivos e o resultado apresentado nas demonstrações contábeis mesmo quando contratados em moeda estrangeiras são ajustados às diretrizes contábeis vigente no Brasil e convertidos para Reais, de acordo com as taxas de câmbio da moeda local. Os eventuais ganhos e perdas resultantes do processo de conversão são transferidos para o resultado do período atendendo ao regime de competência. As demonstrações contábeis foram elaboradas de acordo com as práticas contábeis adotadas no Brasil.

4 - PRINCIPAIS PRATICAS CONTABEIS

- A) Ativo Circulante - A prática contábil adotada é pelo regime de Competência. a moeda funcional da empresa é o real os direitos estão em conformidade com seus efetivos valores reais e vencíveis dentro do exercício -
B) Passivo Circulante - Os deveres estão em conformidade com seus efetivos valores reais sendo vencíveis dentro do



NOTAS EXPLICATIVAS

exercício social e registrados e mantidos no balanço patrimonial pelo valor nominal dos títulos

5 - IMOBILIZADO

Avaliado inicialmente ao custo histórico, sendo considerados como custo todos os valores necessários para que o imobilizado estivesse à disposição da administração. As alíquotas de depreciação estão fundamentadas no tempo de utilização dos referidos bens e considerados o valor residual para fins de cálculo dentro do método linear, tudo em conformidade com a Resolução 1255/2.009 que instituiu o Pronunciamento Técnico PME - Contabilidade para Pequenas e Médias Empresas, com suas contas delimitadas pelas taxas estabelecidas na legislação.

6 - PATRIMONIO LIQUIDO

O capital social é de R\$ 100.000,00 (Cem mil reais) divididos em 100.000 quotas de valor nominal R\$ 1,00 (hum real), integralizadas, neste ato em moeda corrente do País, pelos sócios:

SOCIO	QUOTAS	R\$
ALUISIO DA SILVA LAMIN	50.000	50.000,00
WAGNER ROBERTO DE LIMA	50.000	50.000,00
TOTAL	100.000	100.000,00

7 - PREVISÕES, ATIVOS E PASSIVOS CONTINGENTE

A empresa está sujeita à contingências fiscais, legais, trabalhistas, cíveis e outras. Em bases periódicas a Administração da sociedade revisa o quadro de contingências conhecidas, avalia a possibilidade de eventuais perdas com as mesmas, ajustando a precisão para contingências e eventuais, a débito ou crédito de resultados, quando necessário.

8 - INSTRUMENTO FINANCEIROS

Os instrumentos financeiros, ativos e passivos da empresa em **31 de Dezembro de 2024** estão todos registrados em contas patrimoniais e não apresentam valores de mercado diferente dos reconhecidos nas Demonstrações Financeiras.

9 - RECEITAS E DESPESAS

As receitas da empresa são apuradas pelo valor justo recebido com base nas notas fiscais, e as despesas da empresa pelo valor justo incorrido através de notas fiscais e recibos, em conformidade com as exigências legais e Fiscais.

10 - EVENTOS SUBSEQUENTES

A empresa não incorreu em nenhum evento subsequente favorável ou desfavorável entre o final do período contábil e a data da aprovação da demonstrações financeiras apresentadas para aprovação.

11 - DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE

A empresa declara expressamente que a elaboração e a apresentação das demonstrações contábeis estão em conformidade com o NBC TG 1000 - Contabilidade para Pequenas e Médias Empresas, expedida pelo Conselho Federal de Contabilidade através da Resolução 1.255/2009. A administração da empresa também procedeu ao exame conceitual



NOTAS EXPLICATIVAS

e concluiu que a empresa não possui prestação pública de contas e assim encontra-se apta a exercer a faculdade pela aplicação do previsto na Contabilidade para Pequenas e Médias Empresas.

12 - DAS INFORMAÇÕES

As informações relativas ao **período-base 2024**, fornecidas para escrituração e elaboração das demonstrações contábeis, obrigações acessórias, apuração de tributos e arquivos eletrônicos exigidos pela fiscalização federal, estadual, municipal, trabalhista, previdenciária, comerciais, financeira e bancária são fidedignas, repassadas ao responsável técnico contabil pelo Administrador Socio Responsável da empresa **W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA** com sua sede e domicílio na Rua Major Elizario de Camargo Barbosa, n.º 133 - Galpão 02 – Hipica Paulista - CEP 17.520-440 na cidade de Marilia – Estado de São Paulo com registro sob nº 35237665611 em 23/08/2021 e CNPJ: 43.232.006/0001-05.

13 - ESTOQUES

Os estoque registrados em conta própria foram pelos Administradores e funcionários, levantados fisicamente e avaliados de acordo com a política de mensuração de estoque determinada pela empresa e perfazem a realidade do **período encerrado em 2024**, e repassados ao responsável técnico para elaboração e transcrição ao Balanço Patrimonial.

14 - RESULTADO ABRANGENTE

Não foi transcrita neste Livro Diário a DEMONSTRAÇÃO DO RESULTADO ABRANGENTE, pois, não houve mutação do patrimônio Líquido durante os exercícios comparados, resultante de transações e outros eventos que não são derivados de transação com os sócios. (item 3.18 da resolução do CFC 1255/09)

15 - CONTINUIDADE

A empresa avalia que possui habilidade em continuar operando normalmente e pretende dar continuidade aos negócios. Não tem conhecimento de nenhuma incerteza material que possa gerar dúvidas significativas sobre a capacidade de continuar operando. Portanto, as demonstrações financeiras foram elaboradas com base no princípio da continuidade operacional.

SOCIO ADMINISTRADOR

WAGNER ROBERTO DE LIMA
SOCIO ADMINISTRADOR
C.P.F. 226.184.288-03
R.G. 340623354 - SP -

RESPONSÁVEL TÉCNICO

REGINALDO ANTONIO FIORI
Contador
C.R.C. PR-036115/Q-2
C.P.F. 640.713.679-20



Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 11/08/2025

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A Dautin Blockchain CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **1e394b381bac99572fb6946bf58a06413fb84bcc70c0160104e83ccbb4a69334** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes¹ através da rede blockchain Binance Smart Chain, sob o identificador único denominado **NID 269532** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado "**BALANÇO 2024 W.A**", cujo assunto é descrito como "**BALANÇO 2024 W.A**", faz prova de que em **13/05/2025 10:58:46**, o responsável **W.a. Comercio de Medicamentos Ltda (43.232.006/0001-05)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de W.a. Comercio de Medicamentos Ltda a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **13/05/2025 11:00:35** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Civil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site <https://www.dautin.com> e informe o código da transação blockchain **0xcdddafaf73fc87b6463e54da01cdd4ec29770e773b86478428a5c9b73dcc901**. Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em <https://bscscan.com/>

¹ Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.



Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.





W.A. COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

R MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133 - HIPICA PAULISTA
MARILIA SP

Telefone: 14996055442

e-mail: wavendasmarilia@gmail.com

CNPJ: 43.232.006/0001-05

IE: 438558396111

LICITAÇÃO Nº: 1.905

Emissão: 29/07/2025 **Vendedor:** ALUISIO DA SILVA LAMIN

Cliente: 1.202 - MUNICIPIO DE CAPAO BONITO

CNPJ/CPF: 46.634.259/0001-95 **Inscrição/RG:** **Telefone:**

Endereço: R NOVE DE JULHO **Nº:** 690 **Compl:**

Bairro: CENTRO **Cidade:** CAPAO BONITO **UF:** SP **CEP:** 18300050

Pregão: 035/2025 **Abertura:** 29/07/2025 **Vencimento:** 29/07/2026

ITENS

0

Lote	Ordem	Produto	Reg Ms	Marca	Un	Qtde				Vlr Unit	Vlr Total
0	23	DAPAGLIFLOZINA 10MG (FORXIGA)	1161802590067	ASTRAZENECA	CP	1.000,00				6,0800	6,080,0000
0	59	LINAGLIPTINA 5MG (TRAYENTA)	1036777770167	BOEHRINGER	CP	1.200,00				7,8400	9,408,0000

QUINZE MIL QUATROCENTOS E OITENTA E OITO REAIS

ALUISIO
DA SILVA
LAMIN:221
03874854

Assinado de forma digital por
ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
DN: c=BR, o=ICP-Brasil, ou=AC
SOLUTI Multipla v5,
ou=29773922000113,
ou=Videoconferencia,
ou=Certificado PF A1, cn=ALUISIO
DA SILVA LAMIN:22103874854
Dados: 2025.07.29 10:21:16 -03'00'

Total Licitação: 15.488,00

QUINZE MIL QUATROCENTOS E OITENTA E OITO REAIS

Cond. Pagamento: 30 DIAS

Validade da Proposta: 60 Dias

Prazo de Entrega: 2 Dias

Declaro sob as penas da lei, ter conhecimento, concordar e aceitar e com todos os termos do presente edital.

Declaro que os produtos ofertados atendem o objeto licitado e suas especificações técnicas de acordo com o termo de referência do presente edital.

Declaro que examinou criteriosamente os documentos deste edital e julgou-os suficientes para a elaboração da proposta financeira voltada ao atendimento do objeto licitado em todos os seus detalhamentos.

Declaro para os devidos fins" sob as penas da lei, que nos preços propostos estão incluídos, além do lucro, todas as despesas e custos de transportes, tributos de qualquer natureza e todas as despesas, diretas ou indiretas, relacionadas com o fornecimento do objeto da presente licitação;

Declaro ainda que até a presente data, esta empresa não foi considerada inidônea pelo poder público, de nenhuma esfera, não subsistindo nenhum fator impeditivo à sua participação no presente certame licitatório.

Declaro, para fins de participação no processo licitatório em pauta, sob as penas da lei, que não mantém parentesco com o prefeito municipal, vice-prefeito e vereadores, nos termos da proibição contida na lei orgânica deste município ou seja, que não poderá contratar com o município, as pessoas ligadas ao prefeito, vice-prefeito e vereadores, por matrimônio, parentesco, afim ou consanguíneo, até o segundo grau, ou por adoção.

Declaro sob as penas da lei que são verdadeiras as informações aqui prestadas sob pena das sanções previstas no artigo 299 do código penal.

Dados bancários: Banco do Brasil - AG 3198-4 CC - 17169-7

Obs: ALUISIO DA
SILVA
LAMIN:22103
874854

Assinado de forma digital por
ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
DN: c=BR, o=ICP-Brasil, ou=AC
SOLUTI Multipla v5,
ou=29773922000113,
ou=Videoconferencia,
ou=Certificado PF A1, cn=ALUISIO
DA SILVA LAMIN:22103874854
Dados: 2025.07.29 10:21:33 -03'00'

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TRAYENTA

Nome do Produto	TRAYENTA	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.591275/2010-10
Número da Regularização	103670167	Data da Regularização	04/07/2011	Vencimento da Regularização	07/2026
Empresa Detentora da Regularização	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	60.831.658/0001-77	AFE	1.00.367-8
Princípio Ativo	linagliptina			Categoria Regulatória	Novo
Medicamento de referência	-				
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-		
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem	• 3.0 LAYOUT - TRAYENTA.PDF - 1 de 1		

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 Ativo	1036701670017	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/07/2011	36 meses

2	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 Ativo	1036701670025	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/07/2011	36 meses
3	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 60 Ativo	1036701670033	COMPRIMIDO REVESTIDO	04/07/2011	36 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: FORXIGA

Nome do Produto	FORXIGA	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.012411/2017-02
Número da Regularização	116180259	Data da Regularização	17/05/2017	Vencimento da Regularização	07/2028
Empresa Detentora da Regularização	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA	CNPJ	60.318.797/0001-00	AFE	1.01.618-1
Princípio Ativo	DAPAGLIFLOZINA PROPANODIOL MONOIDRATADO			Categoria Regulatória	Novo
Medicamento de referência	-				
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-	Processo(s) Clone	Acesse aqui
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem	• 3. FORXIGA - COMPRIMIDOS REVESTIDOS.PDF - 1 de 1		

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

1	5 MG COM REV CT BL AL AL X 7 Ativo	1161802590016	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/05/2017	36 meses
2	5 MG COM REV CT BL AL AL X 14 Ativo	1161802590024	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/05/2017	36 meses
3	10 MG COM REV CT BL AL AL X 7 Ativo	1161802590032	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/05/2017	36 meses
4	5 MG COM REV CT BL AL AL X 30 Ativo	1161802590040	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/05/2017	36 meses
5	10 MG COM REV CT BL AL AL X 14 Ativo	1161802590059	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/05/2017	36 meses
6	10 MG COM REV CT BL AL AL X 30 Ativo	1161802590067	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/05/2017	36 meses



FORXIGA®
dapagliflozina

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

5 mg e 10 mg,



FORXIGA®
dapagliflozina

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORXIGA

dapagliflozina

APRESENTAÇÕES

FORXIGA (dapagliflozina) é apresentado na forma farmacêutica de:

Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 14 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

FORXIGA 5 mg: cada comprimido revestido contém 6,15 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 5 mg de dapagliflozina.

FORXIGA 10 mg: cada comprimido revestido contém 12,30 mg de dapagliflozina propanodiol, equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.



II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Diabetes mellitus tipo 2

Monoterapia: FORXIGA é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Combinação: FORXIGA é indicado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, para melhora do controle glicêmico, em combinação com metformina; uma tiazolidinediona; uma sulfonilureia; um inibidor da DPP4 (com ou sem metformina); metformina e uma sulfonilureia, ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.

Combinação inicial: FORXIGA é indicado como terapia de combinação inicial com metformina, como adjuvante à dieta e prática de exercícios, para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando ambas as terapias com dapagliflozina e metformina são apropriadas.

FORXIGA é indicado para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Insuficiência cardíaca

FORXIGA é indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica (NYHA II-IV) em pacientes adultos.

Doença renal crônica

FORXIGA é indicado para o tratamento de doença renal crônica em pacientes adultos.

Limitações de uso

FORXIGA não é indicado para uso por pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

FORXIGA não deve ser utilizado para o tratamento de cetoacidose diabética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Informação dos estudos clínicos para diabetes mellitus tipo 2

Mais de 28.000 pacientes foram incluídos em 22 estudos clínicos controlados e duplo-cegos para diabetes tipo 2, realizados para avaliar a segurança e a eficácia de FORXIGA. Mais de 15.000 pacientes nestes estudos foram tratados com FORXIGA.

FORXIGA foi estudado em monoterapia e em combinação com metformina (com ou sem sulfoniluréia), sulfoniluréia (glimepirida), tiazolidinediona (pioglitazona), sitagliptina (com ou sem metformina), saxagliptina e metformina ou insulina (com ou sem outra terapia antidiabética oral).

Estudos dedicados de eficácia e segurança glicêmica de FORXIGA foram realizados em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (DCV), com diabetes tipo 2 e hipertensão e com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada.

Um grande estudo de desfechos CV (DECLARE) avaliou o efeito da dapagliflozina nos desfechos CV e renais em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com ou sem doença CV estabelecida.

Eficácia glicêmica

O tratamento com FORXIGA em monoterapia, como terapia de combinação com metformina (com ou sem sulfanilureia), sulfanilureia (glimepirida), tiazolinediona (pioglitazona), sitagliptina (com ou sem metformina), saxagliptina e metformina ou insulina (com ou sem outra terapia antidiabética oral) proporcionou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na alteração média em relação ao basal na semana 24 da hemoglobina A1c (HbA1c), glicemia de jejum (GPJ) e glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) (quando medida) em comparação ao controle. O tratamento com FORXIGA em terapia de combinação inicial com saxagliptina em complemento à metformina apresentou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na alteração média em relação ao basal na semana 24 da HbA1c em comparação ao controle.

Esses efeitos glicêmicos clinicamente relevantes foram mantidos em todas as extensões de longo prazo de até 208 semanas. Foram observadas reduções na HbA1c em todos os subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, duração da doença e IMC basal.

Adicionalmente, na semana 24, foram observadas reduções clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nas alterações médias em relação ao basal do peso corporal nos tratamentos combinados com

FORXIGA quando comparado ao controle. As reduções de peso corporal se mantiveram nas extensões de longo prazo de até 208 semanas. Em um estudo clínico específico, a redução de peso foi atribuída principalmente a uma redução da massa de gordura corporal medida por absorfometria radiológica de dupla energia (DXA).

Em dois estudos de FORXIGA 10 mg em pacientes com diabetes tipo 2 e com doença cardiovascular, houve melhora estatisticamente significativa na HbA1c e na redução do peso corporal e da pressão arterial sistólica na posição sentada na semana 24, em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com pacientes tratados com placebo. Esses resultados foram sustentados até a semana 104.

Em dois estudos de FORXIGA 10 mg realizados com pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, reduções estatisticamente significativas da média da pressão arterial sistólica na posição sentada também foram observadas em pacientes que receberam FORXIGA 10 mg combinados a outros tratamentos antidiabéticos orais e tratamentos anti-hipertensivos comparados àqueles que receberam placebo na semana 12 (um estudo foi realizado com inibidor de ECA ou BRA e um estudo foi realizado com inibidor de ECA ou BRA associado a outro anti-hipertensivo).

FORXIGA foi avaliado na dose de 10 mg uma vez ao dia em 19 dos 21 estudos duplo-cego de eficácia glicêmica. As doses de dapagliflozina 2,5 mg e FORXIGA 5 mg também foram avaliadas em alguns desses estudos; a dose 2,5 mg não foi consistentemente efetiva para o controle glicêmico e 10 mg apresentou eficácia numérica melhor e segurança comparável a FORXIGA 5 mg.

- **Monoterapia**

Um total de 840 pacientes nunca tratados para diabetes tipo 2 e inadequadamente controlada participou de dois estudos placebo-controlado para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com FORXIGA.

Em um estudo de monoterapia, um total de 558 pacientes nunca tratados para diabetes e inadequadamente controlada participou de um estudo de 24 semanas com um período de extensão de 78 semanas, controlado e cego. Após um período introdutório de 2 semanas com placebo, dieta e exercícios, 485 pacientes com HbA1c \geq 7% e \leq 10% foram randomizados à dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg uma vez ao dia, pela manhã (coorte principal) ou noite, ou placebo apenas pela manhã.

Na semana 24, o tratamento com FORXIGA 10 mg uma vez ao dia pela manhã proporcionou melhora significativa na HbA1c e glicemia de jejum em comparação com placebo (ver Tabela 1, Figura 1). No geral, a administração noturna de FORXIGA apresentou um perfil de segurança e eficácia comparável à administração de FORXIGA pela manhã. A alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c e glicemia de jejum foram

de $-0,61\%$ e $-27,0 \text{ mg/dL}$, respectivamente, na semana 102 no grupo que recebeu o tratamento uma vez ao dia pela manhã com FORXIGA 10 mg, e $-0,17\%$ e $-6,9 \text{ mg/dL}$, respectivamente, para pacientes tratados com placebo com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se os dados após o resgate.

A proporção de pacientes no coorte principal que foram resgatados ou descontinuados por ausência de controle glicêmico na semana 24 (ajustado para HbA1c basal) foi mais alta para o placebo (12,0%) do que para FORXIGA 10 mg (0,0%). Na semana 102 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo (44,0%) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (35,0%).

Tabela 1: Resultados na semana 24 (LOCF*) em um estudo placebo-controlado de monoterapia com FORXIGA em pacientes com diabetes tipo 2 (coorte principal – doses pela manhã)

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg N=70 [†]	Placebo N=75 [†]
HbA1c (%)		
Basal (média)	8,01	7,79
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,89	-0,23
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,66 [§] (-0,96; -0,36)	
Porcentagem de pacientes que atingiu HbA1c <7% ajustada para o basal	50,8% [¶]	31,6%
Alteração em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal $\geq 9\%$ (média ajustada [‡])	-2,04 [¶] (N=14)	0,19 (N=5)
Glicemia de jejum (mg/dL)		
Basal (média)	166,6	159,9
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-28,8	-4,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-24,7 [§] (-35,7; -13,6)	
Peso corporal (kg)		
Basal (média)	94,13	88,77
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-3,16	-2,19
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

* LOCF: última observação (antes do resgate dos pacientes) levada adiante.

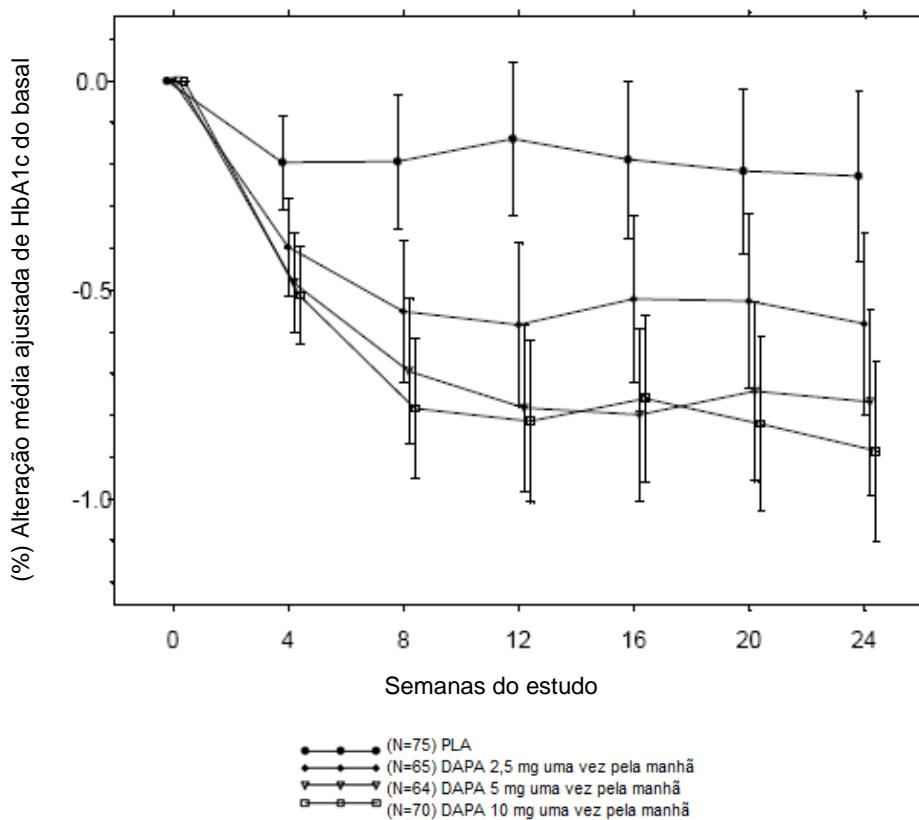
† Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de $p < 0,0001$ versus placebo.

¶ Não avaliado para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial para desfechos secundários.

Figura 1: Média ajustada em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) de HbA1c (%) em um estudo placebo-controlado de FORXIGA como monoterapia de 24 semanas em pacientes com diabetes tipo 2 (Grupo 1 – doses pela manhã)



Barras de erros representam 95% do intervalo de confiança para a alteração de média ajustada do valor basal.

Outro estudo de monoterapia com duração de 24 semanas que avaliou dapagliflozina 1 mg, 2,5 mg, e FORXIGA 5 mg versus placebo também mostrou melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa nos parâmetros glicêmicos e peso corporal.

- **Terapia de combinação**

FORXIGA foi estudado em terapia de combinação inicial com metformina, em combinação com metformina, sulfonilureias (glimepirida), metformina mais uma sulfonilureia, tiazolidinedionas (pioglitazona), insulina (com ou sem outras terapias antidiabéticas orais), sitagliptina (com ou sem metformina) ou saxagliptina mais metformina, e como terapia de combinação inicial com saxagliptina adicionada à metformina.

Terapia de combinação à metformina

Foram conduzidos quatro estudos de combinação com metformina. Dois estudos avaliaram FORXIGA em combinação com a metformina como terapia de combinação inicial, um estudo avaliou o efeito de FORXIGA adicionado à metformina em pacientes já recebendo metformina e um estudo avaliou o efeito de FORXIGA em combinação com a metformina versus sulfonilureia em combinação com metformina.

Terapia de combinação inicial com metformina

Um total de 1236 pacientes nunca tratados para diabetes tipo 2, inadequadamente controlada ($\text{HbA1c} \geq 7,5\% \text{ e } \leq 12\%$), participou de dois estudos com controle ativo com duração de 24 semanas para avaliar a eficácia e segurança da terapia de combinação inicial com FORXIGA 5 mg ou 10 mg e metformina em formulação de liberação prolongada (XR).

Em um estudo, 638 pacientes randomizados a um de três braços de tratamento após um período introdutório de uma semana receberam FORXIGA 10 mg mais metformina XR (até 2000 mg por dia), FORXIGA 10 mg mais placebo ou metformina XR (até 2000 mg por dia) mais placebo. A dose de metformina XR foi titulada semanalmente com aumento de 500 mg, de acordo com a tolerância, com uma dose média atingida de 2000 mg.

O tratamento de combinação de FORXIGA 10 mg com metformina XR forneceu melhorias significativas na HbA1c e glicemia de jejum em comparação a qualquer um dos tratamentos de monoterapia e reduções significativas no peso corporal em comparação com metformina XR sozinha (ver Tabela 2 e Figuras 2 e 3). FORXIGA 10 mg como monoterapia também proporcionou melhoria significativa na glicemia de jejum e redução de peso corporal em comparação a metformina XR sozinha e foi não inferior à monoterapia com metformina XR na redução da HbA1c. A proporção de pacientes que foram resgatados ou descontinuados por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas (ajustada para HbA1c basal) foi mais alta no tratamento com metformina XR mais placebo (13,5%) do que com FORXIGA 10 mg mais placebo e FORXIGA 10 mg mais metformina XR (7,8% e 1,4%, respectivamente).

Tabela 2: Resultados na semana 24 (LOCF*) de um estudo ativo-controlado da terapia de combinação inicial de FORXIGA com metformina XR

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + metformina XR N=211 [†]	FORXIGA 10 mg N=219 [†]	metformina XR N=208 [†]
HbA1c (%)			
Basal (média)	9,10	9,03	9,03
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-1,98	-1,45	-1,44
Diferença em relação à FORXIGA (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,53 [§] (-0,74; -0,32)		
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,54 [§] (-0,75; -0,33)	-0,01 [¶] (-0,22; 0,20)	
Porcentagem de pacientes que atingiram HbA1c <7% ajustada para o basal	46,6% [#]	31,7%	35,2%
Alteração em relação ao basal in HbA1c em pacientes com HbA1c basal ≥9% (média ajustada [‡])	-2,59 [#]	-2,14	-2,05
Glicemia de jejum (mg/dL)			
Basal (média)	189,6	197,5	189,9
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada [‡])	-60,4	-46,4	-34,8
Diferença em relação ao FORXIGA (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-13,9 [§] (-20,9; -7,0)		
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-25,5 [§] (-32,6; -18,5)	-11,6 [#] (-18,6; -4,6)	
Peso Corporal (kg)			
Basal (média)	88,56	88,53	87,24
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-3,33	-2,73	-1,36
Diferença em relação à metformina XR (média ajustada [‡])	-1,97 [§] (-2,64; -1,30)	-1,37 [§] (-2,03; -0,71)	

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + metformina XR N=211[†]	FORXIGA 10 mg N=219[†]	metformina XR N=208[‡]
(IC 95%)			

* LOCF: última observação (antes do resgate para pacientes resgatados) levada adiante.

† Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

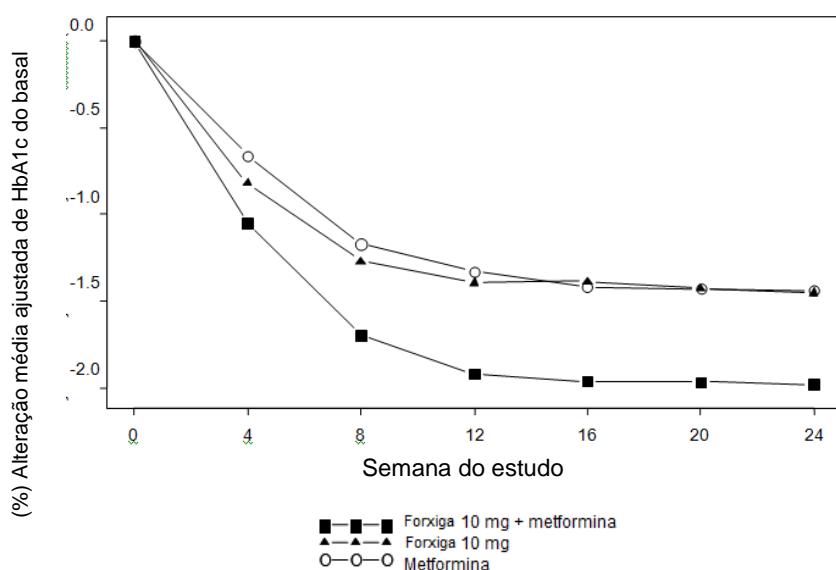
‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de $p < 0,0001$.

¶ Não inferior versus metformina XR.

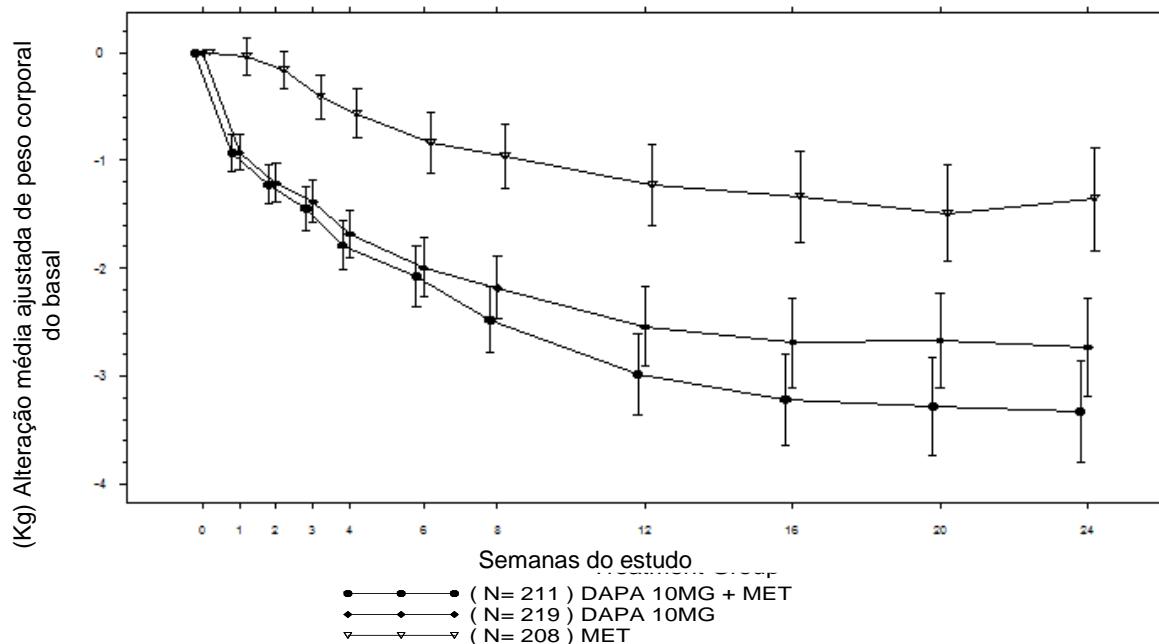
valor de $p < 0,05$.

Figura 2: Alteração média ajustada em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF^a) na HbA1c (%) em um estudo de 24 semanas ativo-controlado de terapia de combinação inicial de FORXIGA com metformina XR



Valores no gráfico representam médias ajustadas e IC 95% baseados no modelo ANCOVA usando dados LOCF (última observação – antes do resgate de sujeitos– levados adiante)

Figura 3: Média ajustada de alteração em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF^a) no peso corporal total (kg) em um estudo ativo-controlado de 24 semanas de FORXIGA como terapia de combinação inicial com metformina XR



^aLOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

Barra de erros representam 95% do intervalo de confiança para a alteração de média ajustada a partir do basal.

Outro estudo de 24 semanas avaliando FORXIGA 5 mg mais metformina XR mostrou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas nos parâmetros glicêmicos versus monoterapia com FORXIGA 5 mg e monoterapia com metformina XR.

Combinação à metformina

Um total de 546 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7\% \text{ e } \leq 10\%$) participaram de um estudo placebo-controlado de 24 semanas com um período de extensão de 78 semanas controlado e cego para avaliar FORXIGA em combinação com metformina. Os pacientes que usavam metformina na dose de pelo menos 1500 mg por dia foram randomizados após completarem um período introdutório de 2 semanas simples-cego com placebo. Após o período introdutório, os pacientes elegíveis foram randomizados com dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg ou placebo em combinação a suas doses atuais de metformina.

Como tratamento de combinação com metformina, FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativas na HbA1c e na glicemia de jejum, e redução significativa do peso corporal em comparação com placebo na semana 24 (ver Tabela 3). Na semana 102, a alteração média ajustada em relação ao basal na HbA1c (ver Figura 4), glicemia de jejum e peso corporal foi $-0,78\%$, $-24,5 \text{ mg/dL}$ e $-2,81 \text{ kg}$, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais metformina e $0,02\%$, $-10,4 \text{ mg/dL}$, e $-0,67 \text{ kg}$ para pacientes tratados com placebo mais metformina com base na análise longitudinal de medidas repetidas excluindo-se dados após resgate. A proporção de pacientes que foram resgatados ou descontinuaram por falta de controle glicêmico durante o período de tratamento duplo-cego de 24 semanas (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta no grupo placebo mais metformina (15,0%) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais metformina (4,4%). Na semana 102 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo mais metformina (60,1%) precisaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais metformina (44,0%).

Tabela 3: Resultados de um estudo placebo-controlado de 24 semanas (LOCF*) de FORXIGA como terapia de combinação com metformina

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + metformina N=135 [†]	Placebo + metformina N=137 [†]
HbA1c (%)		
Basal (média)	7,92	8,11
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	$-0,84$	$-0,30$
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	$-0,54^{\$}$ ($-0,74$; $-0,34$)	
Percentual de pacientes que atingiram HbA1c <7% ajustada para o basal	40,6% [¶]	25,9%
Alteração em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c basal $\geq 9\%$ (média ajustada [‡])	$-1,32^{\ }$ (N=18)	$-0,53$ (N=22)
Glicemia de jejum (mg/dL)		
Basal (média)	156,0	165,6
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada [‡])	$-23,5$	$-6,0$
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	$-17,5^{\$}$ ($-25,0$; $-10,0$)	
Alteração em relação ao basal na semana 1 (média ajustada [‡])	$-16,5^{\$}$ (N=115)	1,2 (N=126)
Peso corporal (kg)		

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + metformina N=135 [†]	Placebo + metformina N=137 [†]
Basal (média)	86,28	87,74
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-2,86	-0,89
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-1,97 [§] (-2,63; -1,31)	

* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

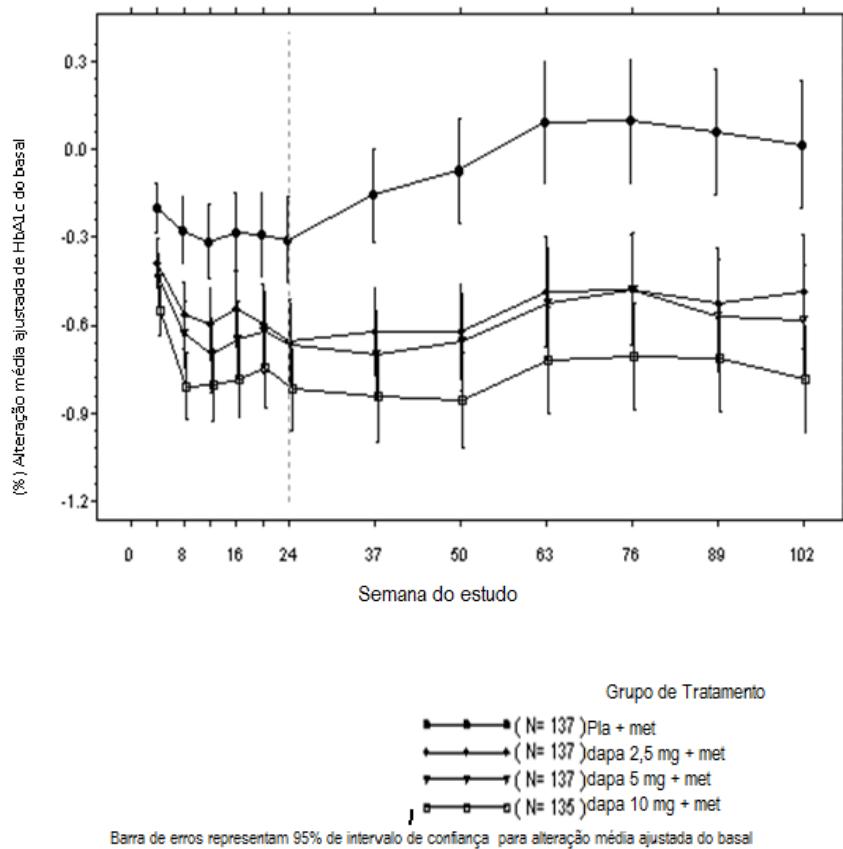
† Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período de curto prazo duplo-cego.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

§ valor de p <0,00001 versus placebo + metformina.

¶ valor de p <0,05 versus placebo + metformina.

Figura 4: Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo placebo-controlado de 102 semanas de FORXIGA como terapia de combinação com metformina (análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se dados após o resgate)



Estudo de combinação de metformina comparado à glipizida como controle ativo

Um total de 816 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} > 6,5\% \text{ e } \leq 10\%$) foi randomizado neste estudo de não inferioridade de 52 semanas, com período de extensão de 156 semanas, controlado com glipizida, para avaliar FORXIGA em terapia de combinação com metformina. Pacientes que recebiam metformina em uma dose de pelo menos 1500 mg por dia foram randomizados, após um período introdutório de 2 semanas com placebo, para receber glipizida ou dapagliflozina (5 mg ou 2,5 mg, respectivamente) e as doses foram tituladas de forma crescente ao longo de 18 semanas para obtenção de efeito glicêmico ótimo (glicemia de jejum $< 110 \text{ mg/dL}$, $< 6,1 \text{ mmol/L}$) ou até o nível mais alto de dose (glipizida 20 mg e FORXIGA 10 mg) conforme tolerado pelos pacientes. Deste ponto em diante as doses foram mantidas constantes, exceto por titulação decrescente para prevenção de hipoglicemia. Resgate devido à perda do controle glicêmico não estava disponível neste estudo até a semana 104, mas estava disponível entre as semanas 105 e 208.

Ao final do período de titulação, 87% dos pacientes tratados com FORXIGA haviam sido titulados até a dose máxima do estudo (10 mg) versus 73% dos tratados com glipizida (20 mg). FORXIGA levou a uma redução média similar na HbA1c em relação ao basal na semana 52, em comparação com glipizida, demonstrando assim sua não inferioridade (ver Tabela 4). O tratamento com FORXIGA levou a uma redução média de peso corporal significativa em relação ao basal na semana 52 em comparação com um aumento médio no peso corporal no grupo que recebeu glipizida.

Nas semanas 104 e 208, as alterações médias ajustadas em relação ao basal de HbA1c foram -0,32% e -0,10% e as alterações no peso corporal foram -3,70kg e -3,95kg, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA. As alterações médias ajustadas em relação ao basal de HbA1c foram -0,14% e 0,20%, respectivamente e as alterações no peso corporal foram 1,36 kg e 1,12 kg, respectivamente, para pacientes tratados com glipizida com base na análise de medidas repetidas longitudinais (Figuras 5 e 6). A porcentagem de pacientes que atingiram a perda de peso de $\geq 5\%$ (ajustado) nas semanas 104 e 208 foi de 23,8% e 51,0%, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA e 2,8% e 9,9%, respectivamente, para os pacientes tratados com glipizida.

Nas semanas 52, 104 e 208, a proporção de pacientes que interrompeu o tratamento ou foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior para glipizida mais metformina (3,6%, 21,6% e 44,9%, respectivamente) do que para FORXIGA mais metformina (0,2%, 14,5% e 39,4%, respectivamente). Nas semanas 52, 104 e 208, respectivamente, uma proporção significativamente menor de pacientes tratados com FORXIGA (3,5%, 4,3% e 5,0%) apresentou pelo menos um episódio de hipoglicemia, em comparação com glipizida (40,8%, 47,0% e 50%).

Tabela 4: Resultados na semana 52 (LOCF*) de um estudo ativo-controlado comparando FORXIGA à glipizida como adição à metformina

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA + metformina N=400 [†]	glipizida + metformina N=401 [†]
HbA1c (%)		
Basal (média)	7,69	7,74
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,52	-0,52
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	0,00 [§] (-0,11; 0,11)	
Peso Corporal (kg)		
Basal (média)	88,44	87,60
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-3,22	1,44
Diferença em relação à glipizida + metformina (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-4,65 [¶] (-5,14; -4,17)	
Porcentagem de pacientes que atingiram perda de peso > 5% (ajustada) (IC 95%)	33,3% (28,7; 37,9)	2,5% (1,0; 4,0)

* LOCF: última observação levada adiante.

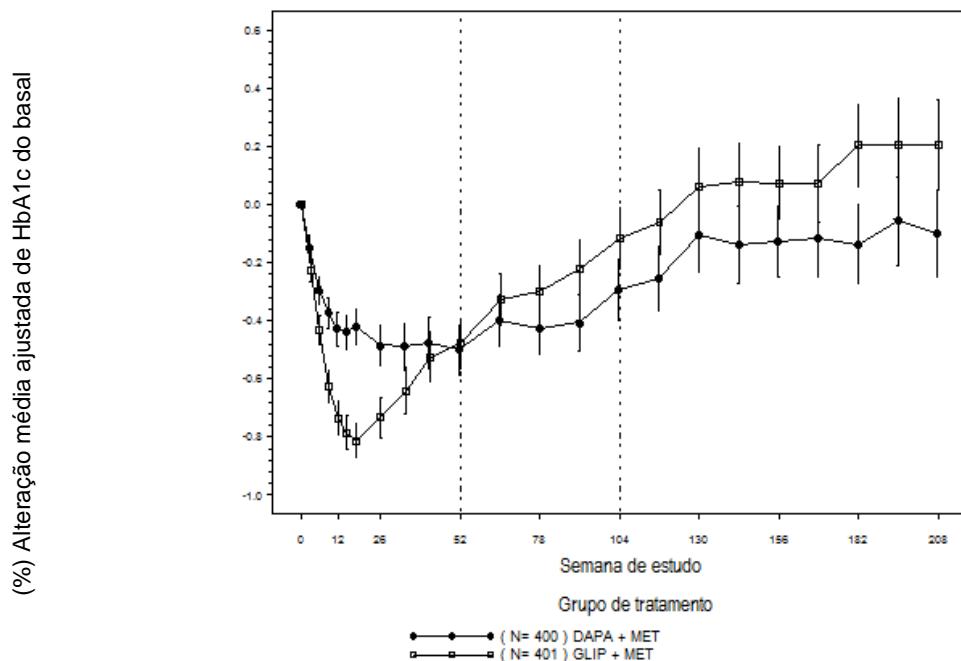
† Pacientes randomizados e tratados com medidas de eficácia basal e pelo menos uma pós-basal.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

§ Não inferior a glipizida + metformina.

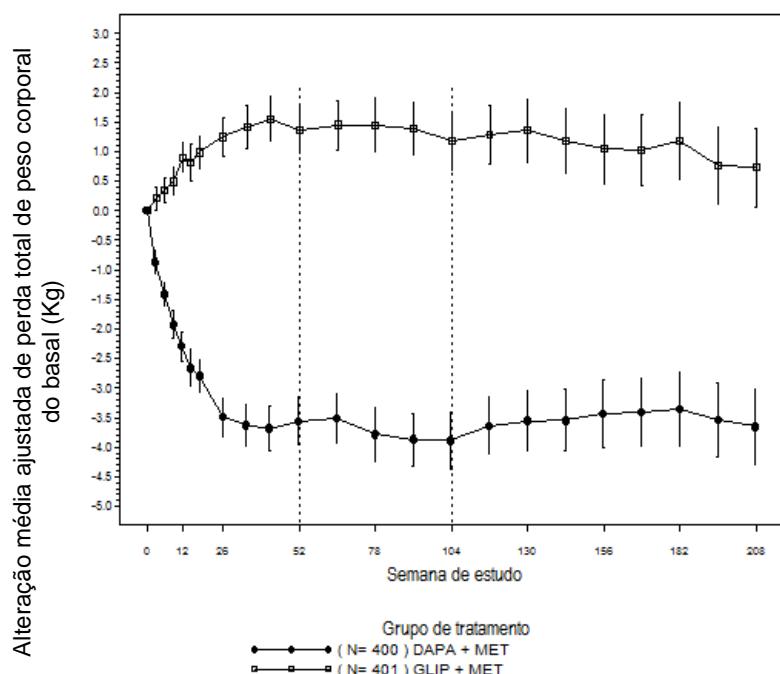
¶ valor de p <0,0001.

Figura 5: Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo ativo-controlado de 208 semanas comparando FORXIGA à glipizida em adição à metformina (medidas repetidas longitudinais, excluindo dados após resgate)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração média ajustada do basal.

Figura 6: Alteração média ajustada do peso corporal (kg) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo ativo-controlado de 208 semanas comparando FORXIGA e glipizida em adição à metformina (medidas repetidas longitudinais, excluindo dados após resgate)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração média ajustada do basal.

- **Tratamento de combinação com outros agentes antidiabéticos**

Tratamento de combinação com sulfonilureia

Um total de 597 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7\% \text{ e } \leq 10\%$) foi randomizado neste estudo placebo-controlado de 24 semanas com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com glimepirida (uma sulfonilureia).

Pacientes recebendo pelo menos metade da dose máxima recomendada de glimepirida como monoterapia (4 mg) por pelo menos 8 semanas de período introdutório foram randomizados a dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg ou placebo em adição a glimepirida 4 mg por dia. Foi permitida titulação decrescente de glimepirida para 2 mg ou 0 mg na ocorrência de hipoglicemia durante o período de tratamento. Não foi permitida titulação crescente de glimepirida.

Em combinação com glimepirida, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, glicemia de jejum, GPP de 2 horas e redução significativa de peso corporal em comparação com placebo mais glimepirida na semana 24 (Tabela 5 e Figura 7). Na semana 48, a alteração média ajustada em relação ao basal na HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal foi $-0,73\%$, $-28,8 \text{ mg/dL}$ e $-2,41 \text{ kg}$, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais glimepirida e $-0,04\%$, $2,6 \text{ mg/dL}$, e $-0,77 \text{ kg}$ para pacientes tratados com placebo mais glimepirida na semana 48 com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se dados do período após o resgate.

Na semana 24, a proporção de pacientes que foi resgatada ou descontinuada por falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta para o grupo placebo mais glimepirida (16,2%) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais glimepirida (2,0%). Na semana 48 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes no grupo que recebeu placebo mais glimepirida (52,1%) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes que receberam FORXIGA 10 mg mais glimepirida (18,4%).

Tratamento de combinação com metformina e uma sulfonilureia

Um total de 218 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7\% \text{ e } \leq 10,5\%$) participaram de um estudo placebo-controlado de 24 semanas com um período de extensão de 28 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com metformina e uma sulfonilureia. Pacientes em tratamento com uma dose estável de metformina (formulações de liberação imediata ou prolongada) $\geq 1500 \text{ mg/dia}$ em adição à uma dose máxima tolerada de uma sulfonilureia, que deve ser pelo menos metade da dose máxima, por pelo menos



8 semanas antes do início do estudo, foram randomizados para FORXIGA 10 mg ou placebo após um período de

8 semanas de indução com placebo. A titulação da dose de FORXIGA ou metformina não foi permitida durante as 24 semanas de tratamento. Redução da dose da sulfonilureia para diminuição da dose foi permitida para prevenir hipoglicemia, mas a titulação com aumento da dose não foi permitida.

Como terapia de combinação em adição à metformina e uma sulfonilureia, o tratamento com FORXIGA 10 mg apresentou melhorias significativas na HbA1c e glicemia de jejum (GJ) e reduções significativas do peso corporal quando comparado com o placebo na semana 24 (Tabela 5). Reduções significativas na pressão sistólica sentada na semana 8 foram também observadas nos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg comparado com o placebo. Os efeitos em HbA1C, FPG e peso corporal observados na semana 24 foram mantidos até a semana 52.

Na semana 24, nenhum paciente tratado com FORXIGA 10 mg em adição à metformina e uma sulfonilureia e 10 pacientes (9,3%) tratados com placebo em combinação com metformina e uma sulfoniluréia foram resgatados ou descontinuados por falta de controle glicêmico (HbA1c ajustado ao basal). Na semana 52 (HbA1c ajustado ao basal), mais pacientes tratados com placebo combinado à metformina e uma sulfonilureia (42,7%) foram resgatados por falta de controle glicêmico do que os pacientes tratados com FORXIGA (10,1%). Nenhum paciente foi descontinuado do estudo devido a controle glicêmico inadequado.

Tratamento de combinação com uma tiazolidinediona

Um total de 420 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7\% \text{ e } \leq 10.5\%$) participou deste estudo de 24 semanas, placebo-controlado, com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com pioglitazona (uma tiazolidinediona) isolada. Pacientes recebendo uma dose estável de pioglitazona de 45 mg por dia (ou 30 mg por dia, se 45 mg por dia não fosse tolerado) por 12 semanas foram randomizados após um período introdutório de 2 semanas para receber 5 mg ou 10 mg de FORXIGA ou placebo em combinação às suas doses correntes de pioglitazona. Não foi permitida titulação da dose de FORXIGA ou pioglitazona durante o estudo.

Em combinação com pioglitazona, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, GPP de 2 horas, glicemia de jejum, na proporção de pacientes que alcançou $\text{HbA1c} < 7\%$ e na redução significativa do peso corporal em comparação com placebo mais pioglitazona (ver Tabela 5 e Figura 8) na semana 24. O tratamento com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona levou a redução significativa na circunferência da cintura em comparação com o grupo que recebeu placebo mais pioglitazona. Na semana 48, as alterações médias ajustadas em relação ao basal na HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal foram $-1,21\%$,

–33,1 mg/dL, e 0,69 kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona, e –0,54%, –13,1 mg/dL, e 2,99 kg para pacientes tratados com placebo com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo-se os dados após resgate.

A proporção de pacientes resgatados ou descontinuados por falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada para o basal) foi mais alta no grupo do placebo mais pioglitazona (11,6%) do que no grupo FORXIGA 10 mg mais pioglitazona (3,7%) na semana 24. Na semana 48 (ajustado em relação ao basal), mais pacientes tratados com placebo mais pioglitazona (33,8%) necessitaram de terapia de resgate do que pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais pioglitazona (11,8%).

Tratamento de combinação com insulina

Um total de 808 pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7,5\% \text{ e } \leq 10,5\%$) foi randomizado neste estudo de 24 semanas, placebo-controlado com um período de extensão de 80 semanas, para avaliar FORXIGA como tratamento de combinação à insulina. Pacientes recebendo um regime estável de insulina, com uma dose média de pelo menos 30 UI de insulina injetável por dia, por um período de pelo menos 8 semanas antes da inclusão e recebendo no máximo 2 medicações antidiabéticas orais (ADOs), incluindo metformina, foram randomizados após completarem um período de inclusão de 2 semanas para receber dapagliflozina 2,5 mg, FORXIGA 5 mg ou 10 mg ou placebo em adição a sua dose corrente de insulina e outras ADOS quando aplicável. Os pacientes foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de antidiabéticos orais de base. A titulação crescente ou decrescente de insulina só foi permitida durante a fase de tratamento em pacientes que não atingissem metas glicêmicas específicas. Modificações de dose da medicação cega do estudo ou ADOS não foram permitidas durante a fase de tratamento, com exceção de redução de antidiabéticos orais quando houvesse preocupações relativas à hipoglicemia após o término do tratamento com insulina.

No início do estudo, 50% dos pacientes estavam recebendo monoterapia com insulina em valores basais, enquanto 50% estavam recebendo 1 ou 2 antidiabéticos orais em adição à insulina. Na semana 24, a dose de 10 mg de FORXIGA forneceu melhora significativa na HbA1c e dose média de insulina, e uma significativa redução no peso corporal em comparação com placebo em combinação com insulina, com ou sem até 2 antidiabéticos orais (ver Tabela 5). O efeito de FORXIGA sobre a HbA1c foi similar em pacientes recebendo insulina isolada e pacientes recendo insulina mais antidiabéticos orais.

Nas semanas 48 e 104, a alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c foi –0,93% e –0,71%, a alteração na glicemia de jejum foi –21,5 mg/dL e –18,2 mg/dL e a alteração no peso corporal foi –1,79 kg e –1,97 kg, respectivamente, para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais insulina; a alteração média ajustada em relação ao basal de HbA1c foi –0,43% e –0,06%, a alteração na glicemia de jejum foi –4,4 mg/dL

e -11,2 mg/dL e a alteração no peso corporal foi -0,18 kg e 0,91 kg, respectivamente, para pacientes tratados com placebo mais insulina (ver Figura 9).

Na semana 24, uma proporção significativamente mais alta de pacientes recebendo FORXIGA 10 mg reduziu a dose de insulina em pelo menos 10% em comparação com placebo. A proporção de pacientes que necessitou de titulação crescente de sua dose de insulina ou descontinuou devido falta de controle glicêmico (HbA1c ajustada em relação ao basal) foi mais alta para placebo mais insulina (29,2%) do que para FORXIGA 10 mg mais insulina (9,7%). Nas semanas 48 e 104, a dose de insulina permaneceu estável em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg com uma média de dose de 76 UI/dia, mas continuou a aumentar (aumento médio de 10,5 UI e 18,3 UI, respectivamente, em relação ao basal) nos pacientes tratados com placebo. Nas semanas 48 e 104 (ajustado em relação ao basal de HbA1c), mais pacientes tratados com placebo precisaram de titulação crescente com insulina para manter os níveis glicêmicos ou descontinuaram devido à falta de controle glicêmico (42,8% e 50,4%, respectivamente) em comparação com pacientes tratados com FORXIGA 10 mg (15,3% e 25,5% respectivamente).

Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg	Placebo
Em combinação com sulfonilureia (glimepirida)		
População com intenção de tratar	N=151 [†]	N=145 [†]
HbA1c (%)*		
Basal (média)	8,07	8,15
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,82	-0,13
Diferença em relação ao placebo + glimepirida (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,68 [§] (-0,86; -0,51)	
Porcentagem de pacientes obtendo HbA1c <7% ajustada para o basal	31,7% [§]	13,0%
Glicemia de jejum (mg/dL)*		
Basal (média)	172,4	172,7
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-28,5	-2,0
Diferença em relação ao placebo + glimepirida (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-26,5 [§] (-33,5; -19,5)	
GPP de 2 horas[¶] (mg/dL)*		
Basal (média)	329,6	324,1

Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg	Placebo
Alteração em relação ao basal (média ajustada [†])	-60,6	-11,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†]) (IC 95%)	-49,1 [§] (-64,1; -34,1)	
Peso corporal (kg)*		
Basal (média)	80,56	80,94
Alteração em relação ao basal (média ajustada [†])	-2,26	-0,72
Diferença em relação ao placebo + glimepirida (média ajustada [†]) (IC 95%)	-1,54 [§] (-2,17; -0,92)	
Em combinação com metformina e sulfonilureia		
População com intenção de tratar	N=108 [†]	N=108 [†]
HbA1c (%)^{‡‡}		
Basal (média)	8,08	8,24
Alteração em relação ao basal (média ajustada [†])	-0,86	-0,17
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†]) (IC 95%)	-0,69 [§] (-0,89; -0,49)	
Porcentagem de pacientes obtendo HbA1c <7% ajustada para o basal	31,8% [§]	11,1%
Glicemia de jejum (mg/dL)*		
Basal (média)	167,4	180,3
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada [†])	-34,2	-0,8
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†]) (IC 95%)	-33,5 [§] (-43,1; -23,8)	
Peso corporal (kg)*		
Basal (média)	80,57	90,07
Alteração em relação ao basal (média ajustada [†])	-2,65	-0,58
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [†]) (IC 95%)	-2,07 [§] (-2,79; -1,35)	
Pressão sistólica sentada na semana 8 (mmHg)*		
Basal (média)	134,7	136,3

Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg	Placebo
Alteração em relação ao basal na semana 8 (média ajustada [‡])	-4,0	-0,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-3,8** (-7,1, -0,5)	
Em combinação com tiazolidinediona (pioglitazona)		
População com intenção de tratar	N=140 [#]	N=139 [#]
HbA1c (%)*		
Basal (média)	8,37	8,34
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,97	-0,42
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,55 [§] (-0,78; -0,31)	
Porcentagem de pacientes obtendo HbA1c <7% ajustada para o basal	38,8%**	22,4%
Glicemia de jejum (mg/dL)*		
Basal (média)	164,9	160,7
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-29,6	-5,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-24,1 [§] (-32,2; -16,1)	
GPP de 2 horas*† (mg/dL)		
Basal (média)	308,0	293,6
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-67,5	-14,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-53,3 [§] (-71,1; -35,6)	
Peso corporal* (kg)		
Basal (média)	84,82	86,40
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,14	1,64
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-1,78 [§] (-2,55; -1,02)	
Alteração em relação ao basal na circunferência de cintura (cm) (média ajustada [‡])	-0,17**	1,38
Em combinação com insulina com ou sem tratamento de até 2 antidiabéticos orais		

Tabela 5: Resultados dos estudos placebo-controlados de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com agentes antidiabéticos

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg	Placebo
População com intenção de tratar	N=194 [†]	N=193 [†]
HbA1c (%)*		
Basal (média)	8,58	8,46
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,90	-0,30
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,60 [§] (-0,74; -0,45)	
Dose diária média de insulina (UI)^{††}		
Basal (média)	77,96	73,96
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-1,16	5,08
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	-6,23 [§] (-8,84; -3,63)	
Percentual de pacientes com redução da dose diária média de insulina de pelo menos 10% ajustada para o basal	19,6%**	11,0%
Glicemia de jejum (mg/dL)*		
Basal (média)	173,7	170,0
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-21,7	3,3
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-25,0 [§] (-34,3; -15,8)	
Peso corporal (kg)*		
Basal (média)	94,63	94,21
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-1,67	0,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-1,68 [§] (-2,19; -1,18)	

* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

† Pacientes randomizados e tratados com medidas basais e pelo menos 1 medida pós-basal de eficácia.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de $p < 0,0001$ versus placebo.

¶ nível de GPP de 2 horas como resposta a um teste de tolerância oral à glicose de 75 g (TTOG).

Todos os pacientes randomizados que tomaram pelo menos uma dose da medicação duplo-cega do estudo durante o período de curto-prazo, duplo-cego.

** valor de $p < 0,05$ versus placebo.

†† LOCF: última observação (após o resgate) levada adiante.

‡‡ LMR: análise longitudinal de medidas repetidas

Figura 7: Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) em um estudo placebo-controlado de 24 semanas de FORXIGA em terapia de combinação com sulfonilureia (glimepirida)

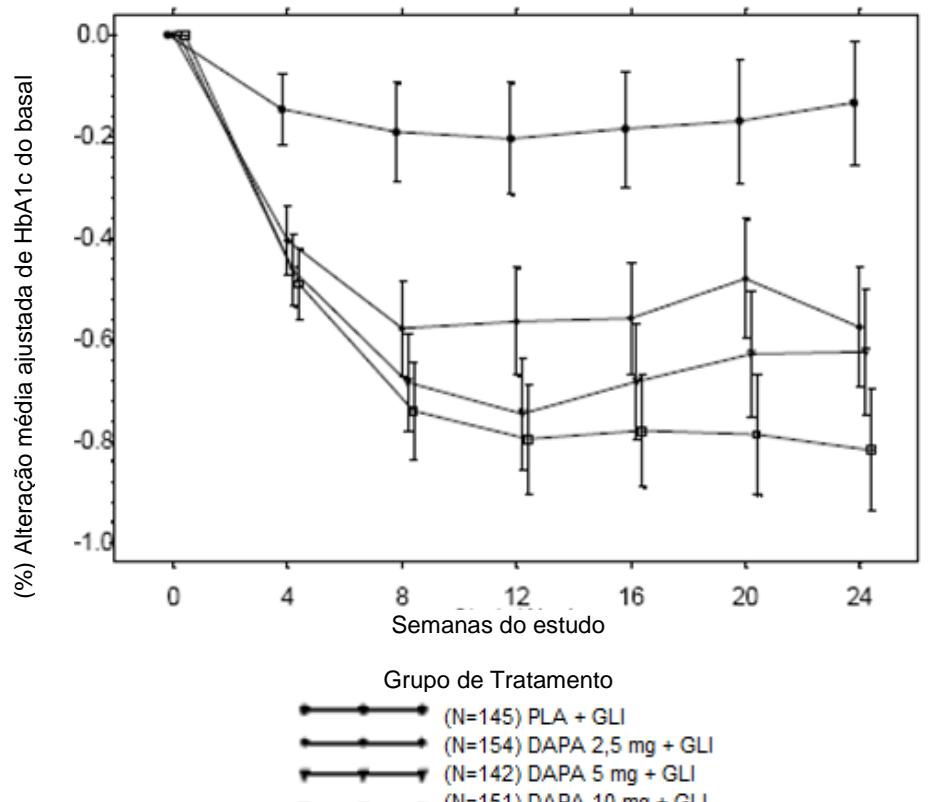
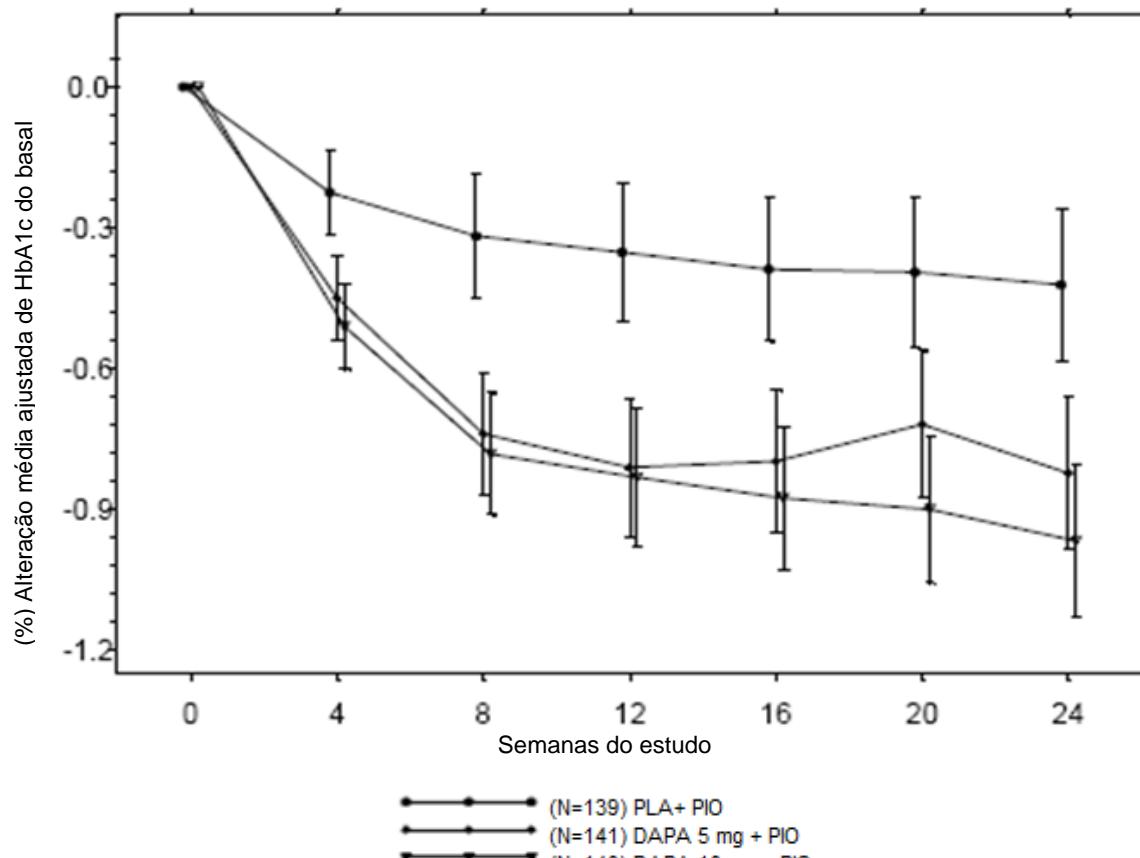
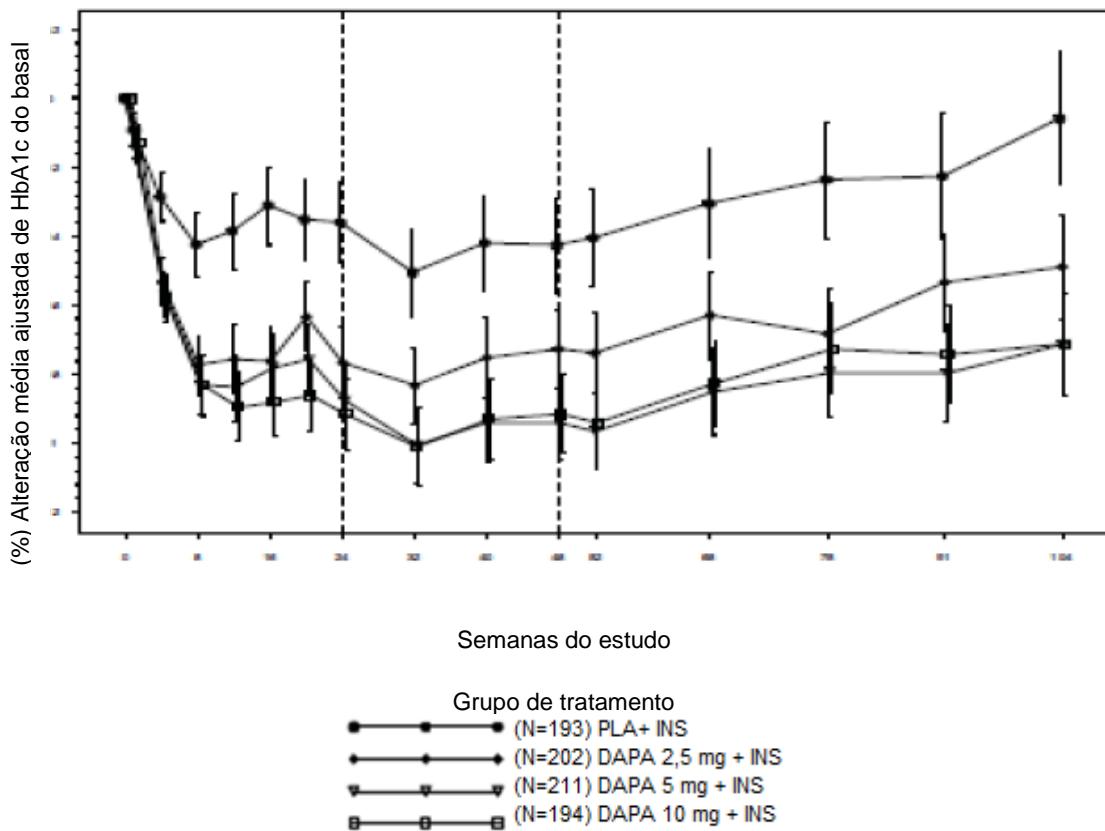


Figura 8: Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo (LOCF) em um estudo placebo-controlado 24 semanas com FORXIGA em terapia de combinação com uma tiazolidinediona (pioglitazona)



Barras de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

Figura 9: Alteração média ajustada da HbA1c (%) em relação ao basal ao longo do tempo em um estudo placebo-controlado de 104 semanas com FORXIGA em terapia de combinação com insulina com ou sem até duas terapias antidiabéticas orais excluindo os dados após a titulação crescente das doses de insulina



Barra de erros representam IC 95% para a alteração de média ajustada do basal.

Tratamento de combinação com sitagliptina isolada ou em adição à metformina

Um total de 452 pacientes com diabetes tipo 2 que era virgem de tratamento, ou que foi tratado inicialmente com metformina ou um inibidor da DPP4 isoladamente ou em combinação, e que apresentava controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$ e $\leq 10,0\%$ na randomização), participou do estudo de 24 semanas, controlado com placebo e com um período de extensão de 24 semanas para avaliar FORXIGA em combinação com sitagliptina (um inibidor da DPP4) isoladamente ou em combinação com metformina.

Os pacientes elegíveis foram agrupados com base na presença ou ausência de tratamento anterior com metformina (≥ 1500 mg/dia) e dentro de cada grupo, foram randomizados para FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina 100 mg, uma vez ao dia, ou placebo em adição à sitagliptina 100 mg uma vez ao dia. Os desfechos do estudo foram avaliados para FORXIGA 10 mg em comparação ao placebo independente do grupo (sitagliptina com ou sem metformina) e para cada grupo (sitagliptina isolada ou sitagliptina com metformina).

Trinta e sete por cento (37%) dos pacientes eram virgens de tratamento, 32% estavam em tratamento com metformina isolada, 13% estavam em tratamento com um inibidor da DPP4 isolado, e 18% estavam em tratamento com um inibidor da DPP4 com metformina. A titulação da dose de FORXIGA, sitagliptina ou metformina não foi permitida durante o estudo.

Em combinação com a sitagliptina (com ou sem metformina), FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa na HbA1c, HbA1c nos pacientes com HbA1c $\geq 8\%$ no basal, glicemia de jejum, e redução significativa do peso corporal comparado com o tratamento de placebo em adição à sitagliptina (com ou sem metformina) na semana 24 (ver Tabela 6).

Estas melhorias também foram observadas no grupo de pacientes que recebeu FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina isolada (n=110) em comparação aos que receberam placebo em adição à sitagliptina isolada (n=111), e no grupo de pacientes que recebeu FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina e metformina (n=113) em comparação aos que receberam placebo em adição à sitagliptina e metformina (n=113) (Tabela 6).

Na semana 48, a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c , em pacientes com HbA1c $\geq 8\%$ no basal, Glicemia de jejum, Glicemia Pós Prandial e peso corporal foi de -0,30%, -0,72 %, -19,7 mg/dL, -43,0 mg/dL, e -2,03 kg, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina com ou sem metformina, e 0,38%, 0,26 %, 13,5 mg/dL, -12,1 mg/dL, e 0,18 kg para os pacientes tratados com placebo mais sitagliptina com ou sem metformina com base na análise de medidas repetidas longitudinais, excluindo os dados após o resgate. Na semana 48 para o grupo de pacientes sem metformina, a variação da média ajustada em relação ao basal na HbA1c para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina foi 0,00% e para os pacientes tratados com placebo em adição à sitagliptina foi de 0,85%. Para o grupo de pacientes com metformina, a variação da média ajustada para pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à sitagliptina foi -0,44% e para os pacientes tratados com placebo em adição à sitagliptina foi de 0,15% com base na análise de medidas repetidas longitudinais, excluindo os dados após o resgate.

A proporção de pacientes que foram resgatados ou que interromperam o tratamento nas semanas 24 e 48 por falta de controle glicêmico (ajustada para HbA1c basal) foi maior para sitagliptina com ou sem metformina (40,5% e 56,5%) em comparação ao FORXIGA 10 mg mais sitagliptina com ou sem metformina (19,5% e 32,6%, respectivamente).

Tabela 6: Resultados de um Estudos Controlado com Placebo de 24 Semanas (LOCF*) de tratamento com FORXIGA em Adição Combinada à sitagliptina com ou sem metformina (análise total e dos grupos com ou sem metformina)

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg + sitagliptina com ou sem metformina	Placebo + sitagliptina com ou sem metformina	FORXIGA 10 mg + sitagliptina	Placebo + sitagliptina	FORXIGA 10 mg + sitagliptina + metformina	Placebo + sitagliptina + metformina
	N=223 [†]	N=224 [†]	N=110 [†]	N=111 [†]	N=113 [†]	N=113 [†]
HbA1c (%)						
Basal (média)	7,90	7,97	7,99	8,07	7,80	7,87
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,45	0,04	-0,47	0,10	-0,43	-0,02
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,48§ (-0,62, -0,34)		-0,56§ (-0,79, -0,34)		-0,40§ (-0,58, -0,23)	
Variação em relação ao basal na HbA1c em pacientes com HbA1c ≥8% no basal (média ajustada [‡])	-0,80§ (N= 94)	0,03 (N= 99)	-0,81§	0,06	-0,79§	0,0

Glicemia de jejum (mg/dL)						
Basal (média)	161,7	163,1	157,3	161,5	165,9	164,7
Variação em relação ao basal na Semana 24 (média ajustada [‡])	-24,1	3,8	-22,0	4,6	-26,2	3,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-27,9 [§] (-34,5, -21,4)		-26,6 [§] (-36,3, -16,85)		-29,2 [§] (-38,0, -20,4)	
Peso corporal (kg)						
Basal (média)	91,02	89,23	88,01	84,20	93,95	94,17
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-2,14	-0,26	-1,91	-0,06	-2,35	-0,47
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-1,89 [§] (-2,37, -1,40)		-1,85 [§] (-2,47, -1,23)		-1,87 [§] (-2,61, -1,13)	
PAS sentado na semana 8 em pacientes com PAS sentada no basal ≥130 mmHg (mmHg)						
Basal (média)	140,5 (N=101)	139,3 (N=111)	138,5	137,9	141,9	140,3
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-6,0	-5,1	-6,6	-4,2	-5,3	-5,5
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,86 (-3,8, 2,0)		-2,4 (-6,4, 1,7)		0,2 (-3,85, 4,32)	
GPP de 2 horas [¶] (mg/dL)						
Basal (média)	227,8	226,3	225,3	231,2	230,2	221,0
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-47,7	-4,8	-46,3	-2,6	-48,9	-7,2

Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-42,9 (-52,1, -33,8)		-43,7 (-55,9, -31,5)		-41,6 (-55,4, -27,8)	
Pacientes com redução na HbA1c $\geq 0,7\%$ (% ajustado)	35,3	16,6	42,8	17,2	28,0	16,0

HbA1c: hemoglobina glicada. GPP: glicemia pós prandial; PAS: pressão arterial sistólica

*LOCF: última observação (antes do resgate nos pacientes resgatados) levada adiante.

[†] Pacientes randomizados e tratados com medida basal e pelo uma medida de eficácia pós-basal.

[‡] Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

[§] valor de p <0,0001 versus placebo.

[¶] Nível de GPP de 2 horas como resposta ao teste de tolerância oral de à 75 gramas de glicose (TOTG).

Terapia de combinação inicial de saxagliptina e FORXIGA em pacientes inadequadamente controlados com metformina

Um total de 534 pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e com controle inadequado de glicemia com metformina isolada (HbA1c $\geq 8\%$ e $\leq 12\%$) participaram de estudo clínico de superioridade controlado por comparador ativo, randomizado, duplo-cego de 24 semanas para comparar a combinação de saxagliptina e FORXIGA em adição concomitantemente à metformina, *versus* saxagliptina (inibidor de DPP4) ou a FORXIGA adicionado à metformina na redução da HbA1c. Os pacientes foram randomizados em um dos três grupos de tratamento duplo-cego para receber saxagliptina 5 mg e FORXIGA 10 mg em adição à metformina XR, ou saxagliptina 5 mg e placebo em adição à metformina XR, ou 10 mg de FORXIGA e placebo em adição à metformina XR.

O grupo de combinação de saxagliptina e FORXIGA obteve reduções significativamente maiores na HbA1c comparado tanto ao grupo de saxagliptina quanto ao grupo de FORXIGA na semana 24. Quarenta e um por cento (41%) dos pacientes do grupo combinado de saxagliptina e FORXIGA atingiram níveis de HbA1c inferiores a 7% em comparação com 18% de pacientes no grupo da saxagliptina e 22% no grupo da FORXIGA.

Tabela 7: HbA1c na Semana 24 (ALMR*) em Estudo ativo-controlado comparando a combinação de saxagliptina e FORXIGA em adição concomitantemente à metformina com saxagliptina ou FORXIGA em adição concomitantemente à Metformina

Parâmetro de Eficácia	Saxagliptina 5 mg + FORXIGA 10 mg + Metformina XR N=179[†]	Saxagliptina 5 mg + Metformina XR N=176[†]	FORXIGA 10 mg + Metformina XR N=179[†]
HbA1c (%) na semana 24 (ALMR)*			
Basal (média)	8,93	9,03	8,87
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡]) (IC de 95%) para alteração de média ajustada a partir do basal	-1,47 (-1,62; -1,31)	-0,88 (-1,03; -0,72)	-1,20 (-1,35; -1,04)
Diferença em relação à saxagliptina + metformina (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,59 [§] (-0,81; -0,37)	-	-
Diferença em relação à FORXIGA + metformina (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,27 [¶] (-0,48; -0,05)	-	-

* ALMR: análise longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes do resgate).

† Pacientes randomizados e tratados com medida de eficácia basal e pelo menos uma medida de eficácia pós-basal.

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

§ valor de p <0,0001.

¶ valor de p = 0,0166.

A alteração média ajustada no peso corporal na semana 24 foi de -2,05 kg (IC de 95% [-2,52, -1,58]) no grupo de saxagliptina e FORXIGA mais metformina e -2,39 kg (IC de 95% [-2,87, -1,91]) no grupo da FORXIGA mais metformina. A alteração média ajustada para o peso corporal no grupo de saxagliptina mais metformina não apresentou alteração 0,00 kg (IC de 95% [-0,48, 0,49]).

Terapia de combinação com FORXIGA em pacientes inadequadamente controlados com saxagliptina e metformina

Um estudo controlado por placebo, duplo-cego, randomizado de 24 semanas comparou a adição sequencial de 10 mg de FORXIGA a 5 mg de saxagliptina e metformina com a adição de placebo a 5 mg de saxagliptina (inibidor de DPP4) e metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7\% \text{ e } \leq 10,5\%$). Trezentos e vinte (320) indivíduos foram randomizados igualmente no grupo de tratamento com FORXIGA adicionado à saxagliptina mais metformina ou no grupo de tratamento com placebo e saxagliptina mais metformina.

O grupo com FORXIGA adicionado sequencialmente à saxagliptina e metformina alcançou reduções estatisticamente significativas ($p\text{-valor} <0,0001$) maiores em HbA1c comparado ao grupo com placebo adicionado sequencialmente ao grupo de saxagliptina mais metformina na semana 24 (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resultados de um Estudo controlado por placebo, de 24 semanas (ALMR*) de FORXIGA em tratamento de adição à saxagliptina e metformina

Parâmetro de eficácia	FORXIGA 10 mg + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) [†]	Placebo + saxagliptina 5 mg + metformina (N=160) [†]
HbA1c (%) na semana 24*		
Basal (média)	8,24	8,16
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,82 (-0,96; -0,69)	-0,10 (-0,24; 0,04)
Comparação de FORXIGA adicionado à saxa + met vs. placebo + saxa + met: média ajustada* (IC de 95%)	-0,72 (-0,91; -0,53) [§]	

Glicemia de Jejum (mg/dL)

Basal (média)	178,5	176,6
Variação em relação ao basal	-32,7	-5,3
(média ajustada‡) (IC de 95%)	(-38,3; -27,2)	
		(-11,1; 0,6)
Comparação de FORXIGA	-27,5	
adicionado à saxa + met vs.		
placebo + saxa + met: média		(-35,4; -19,6)§
ajustada*		
(IC de 95%)		

Glicemia Pós Prandial¶ de 2 horas (mg/dL)

Basal (média)	239,8	241,3
Variação em relação ao basal	-73,5	-38,0
(média ajustada‡) (IC de 95%)	(-81,5; -65,5)	
		(-46,1; -29,9)
Comparação de FORXIGA	-35,5§	
adicionado à saxa + met vs.		
placebo + saxa + met: média		(-46,3; -24,7)
ajustada*		
(IC de 95%)		

* ALMR: análise longitudinal de medidas repetidas (usando valores antes do resgate).

† Pacientes randomizados e tratados com medida de eficácia basal e pelo menos uma medida de eficácia pós-basal.

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal.

¶ LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

§ valor de $p < 0,0001$ versus placebo.

saxa= saxagliptina; met=metformina

A proporção de pacientes que alcançaram HbA1c < 7,0% na semana 24 foi maior no grupo FORXIGA em adição à saxagliptina e metformina 38,0% (IC de 95% [30,9; 45,1]) em comparação com o grupo placebo em adição à saxagliptina e metformina 12,4% (IC de 95% [7,0; 17,9]).

As alterações ajustadas em relação ao basal na semana 24 no peso corporal foram de -1,91 kg (IC de 95% [-2,34; -1,48]), no grupo FORXIGA em adição à saxagliptina e metformina e -0,41 kg (IC de 95% [-0,86; -0,04]), no grupo placebo em adição à saxagliptina e metformina.

Os efeitos na HbA1C, glicemia de jejum (GJ) e peso corporal observados na semana 24 foram sustentados na semana 52. A alteração média ajustada a partir do basal na HbA1c, GJ e peso corporal foi de -0,74% (IC de 95% [-0,90; -0,57]), -26,8 mg/dL (IC de 95% [-34,2; -19,4]) e -2,13 kg (IC 95% [-2,70; -1,56]), respectivamente, em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em adição à saxagliptina e metformina e 0,07% (IC de 95% [-0,13; 0,27]), 10,2 mg/dL (IC de 95% [1,6; 18,8]) e -0,37 kg (IC de 95% [-1,01; 0,26]) em pacientes tratados com placebo em adição à saxagliptina e metformina com base na análise longitudinal de medidas repetidas, excluindo dados após o resgate.

Resultados cardiovasculares e renais

Efeitos da Dapagliflozina em Eventos Cardiovasculares (DECLARE) foi um estudo clínico internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido para determinar o efeito de FORXIGA em comparação com placebo em resultados CV e renal quando adicionados à terapia de base atual. Todos os pacientes tinham diabetes mellitus tipo 2 e pelo menos dois fatores de risco CV adicionais (idade ≥ 55 anos em homens ou ≥ 60 anos em mulheres e uma ou mais dislipidemias, hipertensão ou uso atual de tabaco) sem ter um evento CV no início do estudo (prevenção primária) ou doença CV estabelecida (prevenção secundária). DECLARE foi projetado para garantir a inclusão de uma população ampla.

Dos 17.160 pacientes randomizados, 6.974 (40,6%) apresentavam doença CV estabelecida e 10.186 (59,4%) não apresentavam doença CV estabelecida. 8.582 pacientes foram randomizados para FORXIGA 10 mg e 8.578 para placebo e foram acompanhados por uma mediana de 4,2 anos.

A idade média da população do estudo foi de 63,9 anos, 37,4% eram do sexo feminino, 79,6% eram brancos, 3,5% negros ou afro-americanos e 13,4% asiáticos. No total, 22,4% tinham diabetes por ≤ 5 anos, a duração média do diabetes era de 11,9 anos. A média da HbA1c era de 8,3% e a média do IMC era de 32,1 kg / m².

No início do estudo, 10,0% dos pacientes tinham história de insuficiência cardíaca. A TFGe média era de 85,2 mL / min / 1,73 m², 7,4% dos pacientes tinham TFGe <60mL / min / 1,73 m² e 30,3% dos pacientes

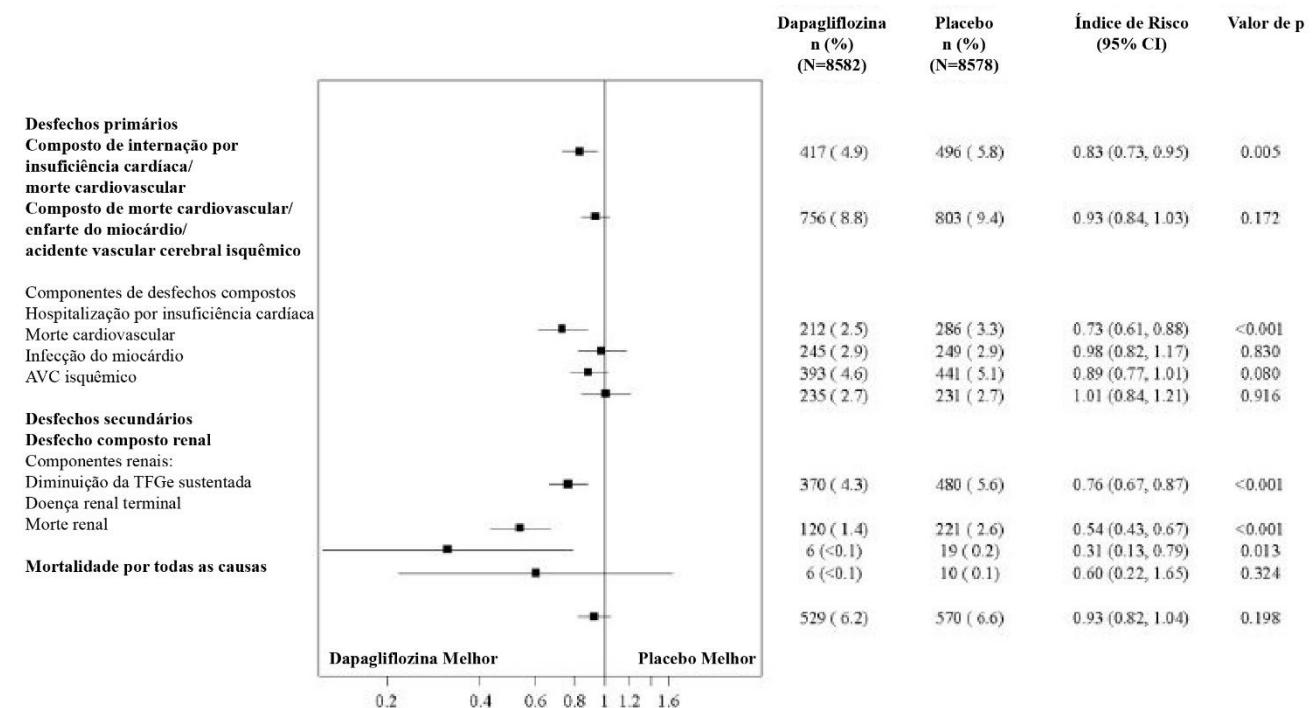
apresentavam micro ou macroalbuminúria (relação albumina/creatinina [RACU] ≥ 30 a ≤ 300 mg / g ou > 300 mg / g, respectivamente).

A maioria dos pacientes (98,1%) utilizava uma ou mais medicações antidiabéticas no início do estudo, 82,0% dos pacientes estavam sendo tratados com metformina, 40,9% com insulina, 42,7% com sulfoniluréia, 16,8% com um inibidor de DPP4 e 4,4% com um agonista de GLP-1.

Aproximadamente 81,3% dos pacientes estavam sendo tratados com IECA ou BRA, 75,0% com estatinas, 61,1% com antiagregação plaquetária, 55,5% com ácido acetilsalicílico, 52,6% com betabloqueadores, 34,9% com bloqueadores dos canais de cálcio, 22,0% com diuréticos tiazídicos e 10,5 % com diuréticos de alça.

Os resultados dos desfechos primários e secundários são exibidos nas Figuras 10 e 11.

Figura 10. Efeito do Tratamento para os desfechos compostos primários e seus componentes e para os desfechos secundários e componentes

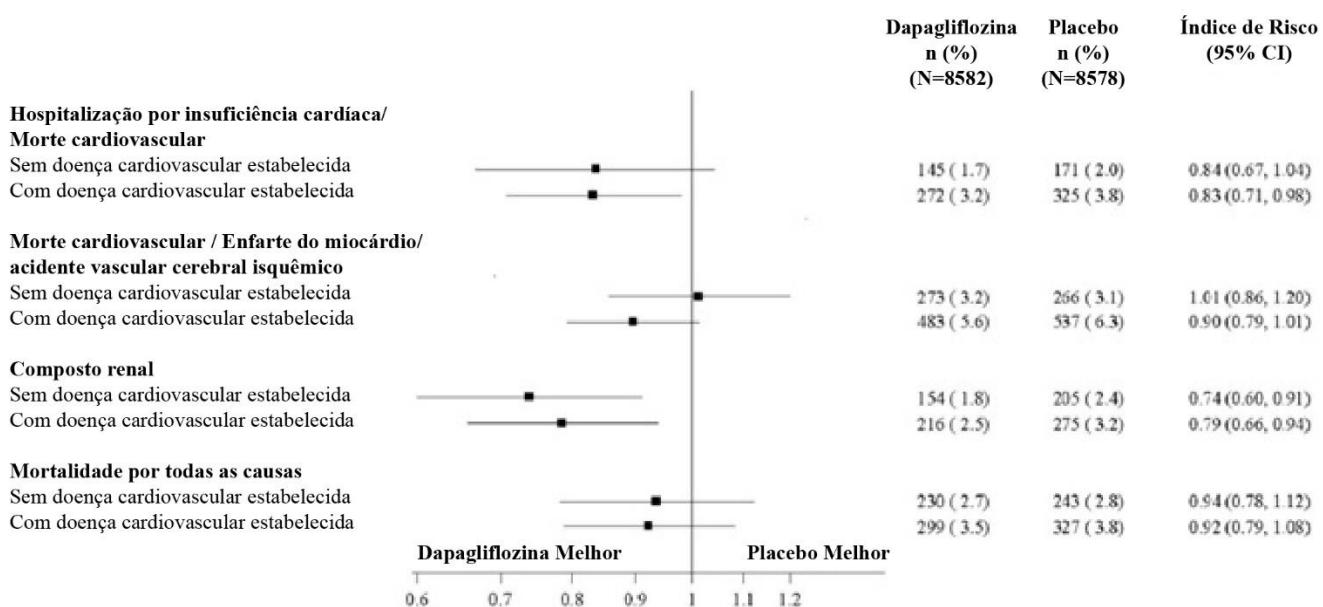


Valores p são valores p de dois lados para desfechos primários e valores p nominais para desfechos secundários e componentes únicos. O tempo até o primeiro evento foi analisado em um modelo de riscos proporcionais de Cox. O número de primeiros eventos para os componentes individuais são o número real de primeiros eventos para cada componente e não se soma ao número de eventos no desfecho composto.

Desfecho composto renal é definido como diminuição confirmada $\geq 40\%$ na TFG para TFGe $< 60 \text{ mL/min} / 1,73\text{m}^2$ e / ou doença renal terminal - DRT (diálise ≥ 90 dias ou transplante renal, TFG confirmada sustentada $< 15 \text{ mL/min} / 1,73 \text{ m}^2$) e / ou morte renal ou CV.

IC = intervalo de confiança.

Figura 11 Efeitos do tratamento para os desfechos primários e secundários em pacientes com e sem doença CV estabelecida.



Composto renal definido como: redução sustentada $\geq 40\%$ na TFG para TFGe $< 60 \text{ mL/min} / 1,73\text{m}^2$ e / ou DRT (diálise ≥ 90 dias ou transplante renal, TFG confirmada e mantida $< 15 \text{ mL/min} / 1,73 \text{ m}^2$) e / ou morte renal ou CV. O tempo até o primeiro evento foi analisado em um modelo de riscos proporcionais de Cox.

IC = intervalo de confiança

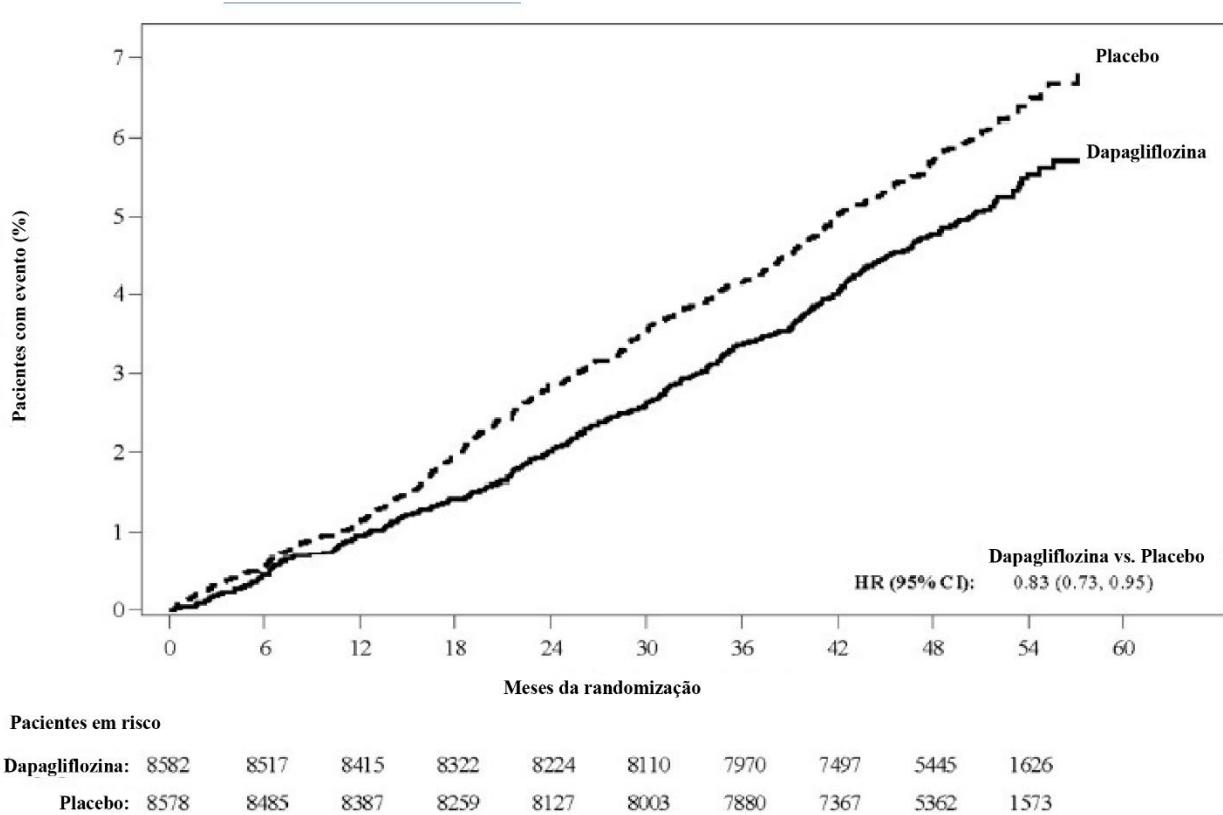
Insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

FORXIGA 10 mg foi superior ao placebo na prevenção do desfecho composto primário de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (CV) (Hazard Ratio [HR] 0,83 [IC 95% 0,73, 0,95]; p = 0,005) (Figura 12).

Análises exploratórias dos componentes isolados sugerem que a diferença no efeito do tratamento foi impulsionada pela hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,73 [IC 95% 0,61, 0,88]) (Figura 10), sem diferença clara na morte CV (HR 0,98 [IC 95%] 0,82 a 1,17).

O benefício do tratamento com FORXIGA em relação ao placebo foi observado em pacientes com e sem doença cardiovascular estabelecida (Figura 11), com e sem insuficiência cardíaca no início do estudo, e foi consistente nos subgrupos-chave, incluindo idade, sexo, função renal (TFGe) e região.

Figura 12 Tempo para a primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular



Pacientes em risco é o número de pacientes em risco no início do período.

IC é Intervalo de confiança e HR é taxa de risco .

Eventos adversos cardiovasculares maiores

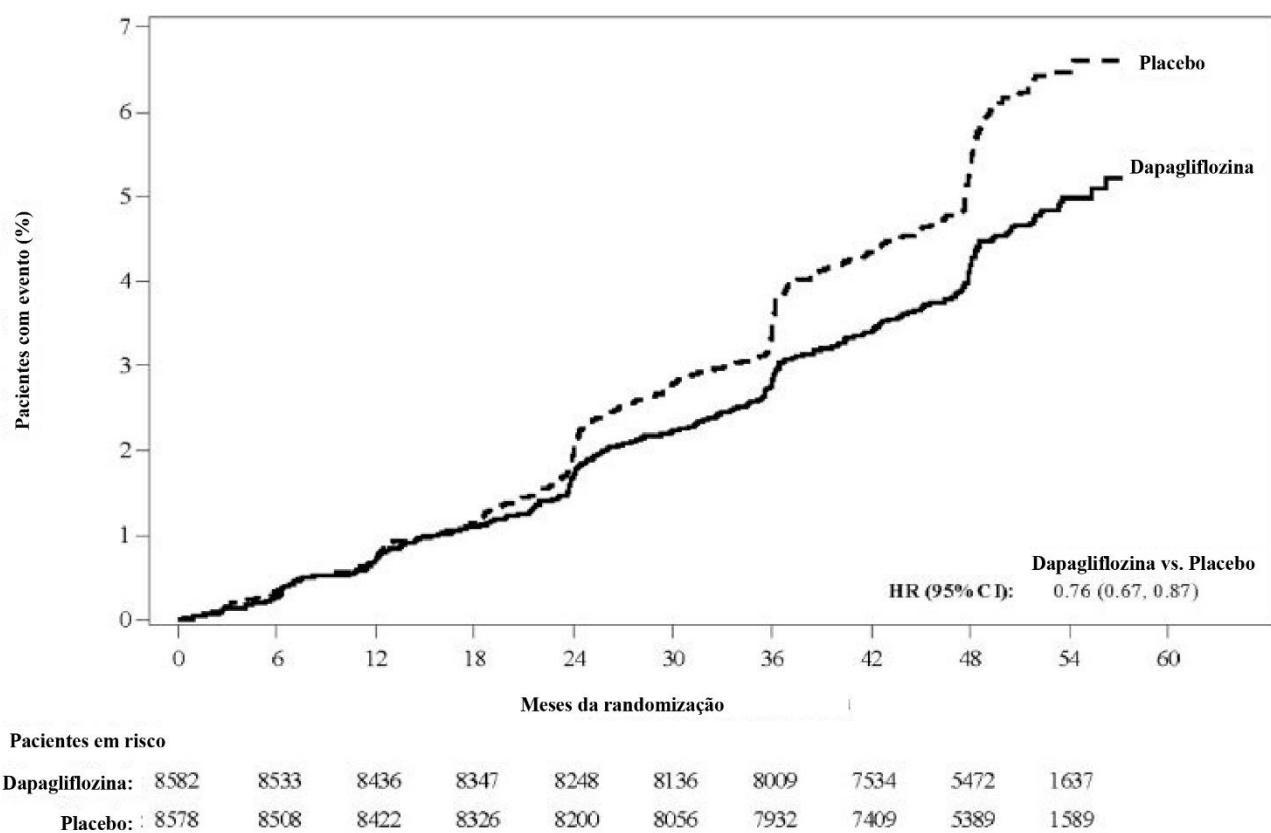
FORXIGA demonstrou segurança cardiovascular (testada como não inferioridade versus placebo para o composto de morte CV, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico [MACE]; p unilateral <0,001).

Houve numericamente menos eventos MACE no grupo FORXIGA em comparação com o grupo placebo (HR 0,93 [IC 95% 0,84, 1,03]; p = 0,172) (Figuras 10 e 11).

Nefropatia

FORXIGA reduziu a incidência de eventos do desfecho composto de diminuição da TFGe sustentada confirmada, doença renal terminal (DRT), morte renal ou CV (HR 0,76 [95% IC 0,67, 0,87]; p nominal <0,001, Figura 11). A diferença entre os grupos foi impulsionada por reduções nos eventos dos componentes renais; diminuição sustentada da TFGe, DRT e morte renal (Figura 12), e foi observada em pacientes com e sem doença cardiovascular (Figura 13).

Figura 13 Tempo para a primeira ocorrência de diminuição da TFGe, DRT e morte renal ou cardiovascular



Pacientes em risco é o número de pacientes em risco no início do período.

Desfecho composto renal definido como diminuição confirmada sustentada da TFGe $\geq 40\%$ para TFGe $<60 \text{ ml} / \text{min} / 1,73\text{m}^2$ e / ou DRT e / ou morte renal ou CV.

IC é Intervalo de confiança e HR é Razão de risco

Ao avaliar os componentes renais, houve 127 e 238 eventos de desenvolvimento ou de agravamento de nefropatia (diminuição sustentada da TFGe, DRT ou morte renal) em pacientes nos grupos FORXIGA e placebo, respectivamente. A razão de risco de tempo para nefropatia foi de 0,53 (IC 95% 0,43, 0,66) para FORXIGA versus placebo.

Os efeitos benéficos de FORXIGA nos resultados renais foram também observados na albuminúria, por exemplo:

- Em pacientes sem albuminúria pré-existente, FORXIGA reduziu de forma sustentada a incidência de albuminúria (RACU > 30 mg / g) em comparação com placebo (HR 0,79 [IC 95% 0,72, 0,87], p nominal <0,001).
- Em pacientes sem macroalbuminúria preexistente, o surgimento de macroalbuminúria (RACU > 300 mg / g) foi menor no grupo FORXIGA comparado ao grupo placebo (HR 0,54 [IC 95% 0,45, 0,65], p nominal <0,001).
- Em pacientes com macroalbuminúria pré-existente, a regressão da macroalbuminúria foi maior no grupo FORXIGA em comparação com o grupo placebo (HR 1,82 [IC 95% 1,51, 2,20] p nominal <0.001).

O benefício do tratamento com FORXIGA em relação ao placebo foi observado em pacientes com e sem comprometimento renal existente.

- **Estudos de suporte**

Absortometria de Raio-X (DXA) de dupla energia em pacientes com diabetes tipo 2

Devido ao mecanismo de ação de FORXIGA, foi realizado um estudo para avaliar a composição corporal e a densidade mineral óssea em 182 pacientes com diabetes tipo 2. O tratamento com FORXIGA 10 mg em adição à metformina por um período de 24 semanas proporcionou melhora significativa em comparação com placebo mais metformina, respectivamente, no peso corporal (alteração média em relação ao basal: -2,96 kg versus -0,88 kg), circunferência da cintura (alteração média em relação ao basal: -2,51 cm versus -0,99 cm) e massa de gordura corporal medida por DXA (alteração média em relação ao basal -2,22 kg vs. -0,74 kg) em vez de

perda de tecido magro ou fluido. O tratamento com FORXIGA mais metformina mostrou uma redução numérica no tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina ($322,6 \text{ cm}^3$ vs. $8,7 \text{ cm}^3$) em um subestudo com ressonância magnética (RNM). A semana 24 foi analisada usando a última observação conduzida incluindo a análise dos dados após o resgate (LOCF).

Na semana 24, dois pacientes (2,2%) do grupo placebo mais metformina e nenhum paciente de FORXIGA 10 mg mais metformina foram resgatados por falta de controle glicêmico.

Nas semanas 50 e 102, os resultados foram sustentados no grupo FORXIGA 10 mg em adição à metformina em comparação com o grupo placebo mais metformina para o peso corporal (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: $-4,39 \text{ kg}$ vs. $-2,03 \text{ kg}$, alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: $-4,54 \text{ kg}$ vs. $-2,12 \text{ kg}$), circunferência da cintura (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: $-5,0 \text{ cm}$ vs. $-3,0 \text{ cm}$; alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: $-5,0 \text{ cm}$ vs. $-2,9 \text{ centímetros}$) e massa de gordura corporal medida por DXA na semana 102 (alteração média em relação ao basal: $-2,80 \text{ kg}$ vs. $-1,46 \text{ kg}$) com base na análise das medidas repetidas longitudinais incluindo dados após resgate. Em um subestudo de ressonância magnética nas semanas 50 e 102, o tratamento com FORXIGA e metformina mostraram uma redução do tecido adiposo visceral em comparação com o tratamento com placebo mais metformina (alteração média ajustada em relação ao basal na semana 50: $-120,0 \text{ cm}^3$ vs. $61,5 \text{ cm}^3$; alteração média ajustada em relação ao basal na semana 102: $-214,9 \text{ cm}^3$ vs. $-22,3 \text{ cm}^3$).

A proporção de pacientes na semana 50 (não ajustada em relação ao basal de HbA1c) e semana 102 (ajustada em relação ao basal de HbA1c), que foram resgatados ou descontinuados por falta de controle da glicemia foi maior no grupo placebo mais metformina (6,6% e 33,2%, respectivamente) do que no grupo de FORXIGA 10 mg mais metformina (2,2% e 13,5%, respectivamente).

Em uma extensão desse estudo na semana 50, não houve alterações na densidade mineral óssea para coluna lombar, colo do fêmur, ou quadril observado em qualquer dos grupos de tratamento (redução média em relação ao basal para todas as regiões anatômicas $<0,5\%$). Não houve alteração na densidade mineral óssea em ambos os grupos de tratamento até a semana 102 (redução média em relação ao basal para todas as regiões anatômicas $< 1,0\%$). Não houve alterações clinicamente significativas nos marcadores de reabsorção óssea ou formação óssea.

Segurança Clínica

Hipoglicemias



A incidência de hipoglicemia observada em estudos clínicos controlados com dapagliflozina em diferentes combinações é mostrada na **Tabela 9**.

Tabela 9: Incidência de hipoglicemia maior e menor em estudos clínicos controlados

Resultados CV do estudo (48 meses de exposição média)	Placebo/Controle Ativo	Frequência
Todos	N=8569	N=8574
Maior [n(%)]	83 (1,0)	58 (0,7)
Pacientes tratados com insulina	N=4606	N=4177
Maior [n(%)]	64 (1,4)	52 (1,2)
Pacientes tratados com uma sulfonilureia	N=4521	N=4118
Maior [n(%)]	23 (0,5)	14 (0,3)
Monoterapia (24 semanas)	N=75	N=70
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	0	0
Adição à metformina* (24 semanas)	N=137	N=135
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	0	1 (0,7)
Adição de controle ativo à metformina versus glipizida (52 semanas)	N=408	N=406
Maior [n(%)]	3 (0,7)	0
Menor [n(%)]	147 (36,0)	7 (1,7)
Adição à Glimepirida (24 semanas)	N=146	N=151
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	3 (2,1)	9 (6,0)

Adição à metformina e à sulfonilureia (24 semanas)	N=109	N=109
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	4 (3,7)	14 (12,8)
Adição à pioglitazona (24 semanas)	N=139	N=140
Maior [n(%)]	0	0
Menor [n(%)]	0	0
Adição à inibidor de DPP4 (24 semanas)	N=226	N=225
Maior [n(%)]	0	1 (0,4)
Menor [n(%)]	3 (1,3)	4 (1,8)
Adição à insulina com ou sem outros ADO^c (24 weeks)	N=197	N=196
Maior [n(%)]	1 (0,5)	1 (0,5)
Menor [n(%)]	67 (34,0)	79 (40,3)

^a Episódios principais de hipoglicemia foram definidos como episódios sintomáticos que requerem assistência externa (de terceiros) devido a comprometimento grave da consciência ou comportamento com um valor de glicose capilar ou plasmática <54 mg / dL e recuperação imediata após administração de glicose ou glucagon.

^b Episódios menores de hipoglicemia foram definidos como um episódio sintomático com uma dosagem de glicose capilar ou plasmática <63 mg / dL independentemente da necessidade de assistência externa, ou uma medida capilar assintomática ou glicose plasmática <63 mg / dL que não se qualifica como episódio principal.

^c ADO = terapia antidiabética oral.

Eventos relacionados à diminuição da função renal

Nos 13 estudos de curta duração controlados por placebo, observou-se um pequeno aumento na média dos níveis de creatinina sérica na semana 1. Alteração da média em relação ao basal: 0,041 mg/dL para FORXIGA 10 mg vs 0,008 mg/dL para placebo) e diminuiu até o basal na semana 24 (alteração da média em relação ao basal: 0,019 mg/dL para FORXIGA 10 mg vs 0,008 mg/dL para placebo). Não houve alterações adicionais até a semana 102.

No estudo de desfechos CV, havia menos pacientes com alterações laboratoriais acentuadas de creatinina, depuração de creatinina, TFG e RACU no grupo FORXIGA em comparação com o grupo placebo. Menos eventos renais (por exemplo, diminuição da depuração renal da creatinina , comprometimento renal, aumento da creatinina sanguínea e diminuição da taxa de filtração glomerular) foram relatados no grupo FORXIGA em comparação com o grupo placebo: 422 (4,9%) e 526 (6,1%), respectivamente. Houve menos pacientes com eventos relatados como lesão renal aguda no grupo FORXIGA em comparação com o grupo placebo: 125 (1,5%) e 175 (2,0%), respectivamente. Houve menos pacientes com EAS de eventos renais no grupo FORXIGA em comparação com o grupo placebo: 80 (0,9%) e 136 (1,6%), respectivamente.

Achados laboratoriais

Hematócrito

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo, foram observadas elevações nos valores médios de hematócrito em relação ao basal nos pacientes tratados com FORXIGA, iniciando-se na semana 1 e continuando até a semana 16, quando foi observada a máxima diferença média em relação ao valor basal. Na semana 24, as alterações médias em relação ao valor basal no hematócrito foram de 2,30% no grupo FORXIGA 10 mg vs. -0,33% no grupo placebo. Na semana 102, as alterações médias foram de 2,68% vs. -0,46%, respectivamente. Na semana 24, valores de hematócrito > 55% foram relatados em 1,3% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg vs. 0,4% dos pacientes que receberam placebo. Os resultados foram similares durante a fase de curto prazo mais longo prazo (a maioria dos pacientes foi exposta ao tratamento por mais de um ano).

Fósforo inorgânico sérico

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo foram relatadas elevações nos níveis sérico médios de fósforo em relação ao basal na semana 24 nos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com pacientes tratados com placebo (elevações médias de 0,13 mg/dL vs. -0,04 mg/dL, respectivamente). Foram observados resultados similares na semana 102. Foram relatadas proporções mais altas de pacientes com alterações laboratoriais marcantes de hiperfosfatemia ($\geq 5,6$ mg/dL se idade 17 - 65 ou $\geq 5,1$ mg/dL se idade ≥ 66) no grupo que recebeu FORXIGA 10 mg vs. placebo na semana 24 (1,7% vs. 0,9%, respectivamente) e durante a fase de curto prazo mais longo prazo (3,0% vs. 1,6%, respectivamente). A relevância clínica desses achados é desconhecida.

Lipídeos

No grupo de 13 estudos, controlados por placebo foram relatadas pequenas alterações nos valores médios de lipídios em relação ao basal na semana 24 em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com os pacientes tratados com placebo. A alteração percentual média em relação ao basal na semana 24 para FORXIGA 10 mg vs. placebo, respectivamente foi a seguinte: colesterol total 2,5% vs 0,0%; colesterol HDL 6,0% vs. 2,7%; colesterol LDL 2,9% vs. -1,0%; triglicérides -2,7% vs. -0,7%. A alteração percentual média em relação ao basal na semana 102 para FORXIGA 10 mg vs. placebo, respectivamente foi a seguinte: colesterol total 2,1% vs.-1,5%; colesterol HDL 6,6% vs. 2,1%; colesterol LDL 2,9% vs. -2,2%; triglicérides -1,8% vs. -1,8%. A proporção entre colesterol LDL e colesterol HDL diminuiu em ambos os grupos de tratamento na semana 24.

No estudo de resultados CV, não foram observadas diferenças clínicas importantes no colesterol total, no colesterol HDL, no colesterol LDL ou nos triglicerídeos.

Populações especiais

Uso em paciente com diabetes tipo 2 e hipertensão

Em 2 estudos de 12 semanas, controlado por placebo, um total de 1062 pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão inadequadamente controlados foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo. Os pacientes com hipertensão inadequadamente controlada (pressão arterial sistólica sentada ≥ 140 e < 165 mmHg, pressão arterial diastólica sentada ≥ 85 e < 105 mmHg e pressão arterial média de 24 horas $\geq 130/80$ mmHg) apesar de tratamento prévio estável com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) - (isoladamente – estudo 1 – ou em combinação com terapia anti-hipertensiva adicional – estudo 2), bem como com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7,0\%$ e $\leq 10,5\%$) apesar de tratamento prévio estável com terapia antidiabética oral ou insulina (isoladamente ou em combinação) antes do início do estudo, foram elegíveis para esses estudos. Durante os estudos, não foi permitido ajuste na terapia antidiabética ou anti-hipertensiva. Nestes 2 estudos, 527 pacientes foram tratados com FORXIGA 10 mg e 535 com placebo. Os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo também receberam as seguintes medicações para controle da pressão sanguínea, que foram balanceadas entre os grupos de tratamento: inibidores da ECA (64%), BRAs (36%), diuréticos tiazídicos (16%), bloqueadores dos canais de cálcio (9%) e beta-bloqueadores (6%).

Na semana 12, em ambos os estudos, o tratamento com FORXIGA 10 mg em adição ao tratamento habitual promoveu melhora significativa nos valores de $HbA1c$ e reduções significativas na pressão arterial sistólica sentada em comparação com o tratamento com placebo, em adição ao tratamento habitual (Tabela 10). Foram observadas reduções consistentes na média de 24 horas da pressão arterial sistólica ambulatorial em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg em comparação com o tratamento com placebo. Foi observado

também uma pequena redução na pressão arterial diastólica sentada em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg que não foi estatisticamente significativa comparado com o placebo.

Tabela 10: Resultados de 2 Estudos de 12 Semanas Controlados com Placebo de tratamento com FORXIGA em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão

Parâmetro de eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento habitual N=302 [†]	Placebo + tratament o habitual N=311 [†]	FORXIGA 10 mg + tratamento habitual N=225 [†]	Placebo + tratamento habitual N=224 [†]
HbA1c (%) (ALMR)[*]				
Basal (média)	8,1	8,0	8,1	8,0
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,6	-0,1	-0,6	0,0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-0,5 [§] (-0,6; -0,3)		-0,6 [§] (-0,8; -0,5)	
Pressão arterial sistólica sentada (mmHg) (ALMR)[*]				
Basal (média))	149,8	149,5	151,0	151,3
Variação em relação ao basal (média ajustada [‡])	-10,4	-7,3	-11,9	-7,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC de 95%)	-3,1 [¶] (-4,9; -1,2)		-4,3 [¶] (-6,5, -2,0)	

* ALMR: análise longitudinal de medidas repetidas

† Todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo duplo-cego durante o período duplo-cego curto.

‡ Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal

§ p-value <0,0001.

¶ p-value <0,05.

Pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

Em dois estudos placebo controlado de 24 semanas com extensão de prazo de 80 semanas, um total de 1887 pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo.

Os pacientes com doenças cardiovasculares estabelecidas, e controle glicêmico inadequado ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$ e $\leq 10,0\%$), apesar de tratamento estável pré-existente com antidiabéticos orais ou insulina (isoladamente ou em combinação) antes da entrada no estudo, foram elegíveis para estes estudos e estratificados de acordo a idade (< 65 anos ou ≥ 65 anos), uso de insulina (sim ou não), e data do evento cardiovascular mais recente qualificado (> 1 ano ou < 1 ano antes da inscrição). Ao longo dos 2 estudos, 942 pacientes foram tratados com FORXIGA 10 mg e 945 com placebo. Noventa e seis por cento (96%) dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg entre os 2 estudos tinham hipertensão na entrada do estudo e a maioria por mais de 10 anos de duração. O evento cardiovascular qualificado mais comum foi doença cardíaca coronariana (76%) ou acidente vascular cerebral (20%). Aproximadamente 19% dos pacientes receberam diuréticos de alça na entrada e 15% tinham insuficiência cardíaca congestiva (2% tinham NYHA Classe III). Aproximadamente 37% dos pacientes tratados com FORXIGA 10 mg também receberam metformina e um antidiabético oral adicional (sulfonilureia, tiazolidinediona, inibidor DPP4 ou outro antidiabético oral, com ou sem insulina na entrada), 39% receberam insulina e mais pelo menos um antidiabético oral e 18% receberam apenas insulina.

Na semana 24 para ambos os estudos, quando adicionado aos tratamentos antidiabéticos pré-existentes, o tratamento com FORXIGA 10 mg proporcionou melhora significativa para os desfechos coprimários de HbA1c e somou benefício clínico em comparação ao placebo. O benefício clínico combinado foi definido como a proporção de pacientes com queda absoluta do basal de 0,5% em HbA1c, uma queda relativa do peso corporal total do basal de pelo menos 3% e uma queda absoluta da pressão arterial sistólica na posição sentado quando comparado ao valor basal de pelo menos 3 mmHg (Tabela 11). Reduções significativas no peso corporal total e pressão arterial sistólica na posição sentado também foram observados em pacientes tratados com FORXIGA em comparação com o placebo.

Na semana 52 e 104 para o estudo 1, a alteração da média ajustada em relação ao basal em HbA1c, a pressão arterial sistólica na posição sentado e alteração da porcentagem de ajuste em relação ao basal do peso corporal foram -0,44% e -0,41%, -3,40 e -2,64 mmHg, e -2,89% e -3,53%, respectivamente, para os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg mais tratamento habitual com base na análise de medidas repetidas longitudinais. Os números correspondentes para pacientes tratados com placebo mais o tratamento habitual foram de 0,22% e 0,50%, 0,18 mmHg e 1,54 mmHg, e -0,29% e -0,02%. Na semana 52 e semana 104, a composição percentual de benefício clínico foi ainda mais elevada no grupo FORXIGA 10 mg (6,6% e 3,8%) do que no grupo placebo (0,7% e 0,5%).

Nas semanas 24, 52 e 104 do estudo 1, a proporção de pacientes que foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior no grupo placebo mais tratamento habitual (24,0%, 51,8% e 57,3 %, respectivamente) do que com FORXIGA 10 mg mais grupo de tratamento habitual (7,98%, 24,6% e 31,8%, respectivamente).

Na semana 52 e 104 para o estudo 2, a alteração da média ajustada em relação ao basal em HbA1c, a pressão arterial sistólica na posição sentado e alteração da porcentagem de ajuste em relação ao basal do peso corporal foram -0,47% e -0,37%, -3,56 e -1,96 mmHg, e -3,20% e -3,51%, respectivamente, para os doentes tratados com FORXIGA 10 mg mais tratamento habitual com base na análise de medidas repetidas longitudinais. Os números correspondentes para pacientes tratados com placebo mais o tratamento habitual foram de 0,03% e -0,18%, -0,91 mmHg e -0,37 mmHg, e -1,12% e -0,65%. Na semana 52 e semana 104, a composição percentual de benefício clínico foi ainda mais elevada no grupo FORXIGA 10 mg (10,6% e 4,2%) do que no grupo placebo (3,1% e 1,1%).

Nas semanas 24, 52 e 104 do estudo 2, a proporção de pacientes que foram resgatados por falta de controle glicêmico (ajustado em relação ao basal de HbA1c) foi maior no grupo placebo mais tratamento habitual (22,3%, 43,6% e 50,5%, respectivamente) do que com FORXIGA 10 mg mais grupo de tratamento habitual (7,6%, 18,7% e 27,5%, respectivamente).

Tabela 11: Resultados na semana 24 (LOCF*) em dois estudos placebo-controlados comparando FORXIGA a placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455 [†]	N=459 [†]	N=480 [†]	N=482 [†]
HbA1c (%)				
Basal (média)	8,18	8,08	8,04	8,07
Alteração em relação ao basal (média ajustada [‡])	-0,38	0,08	-0,33	0,07
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡]) (IC 95%)	-0,46 [§] (-0,56; -0,37)		-0,40 [§] (-0,50; -0,30)	

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455[†]	N=459[†]	N=480[†]	N=482[†]
Responsivos do benefício clínico combinado (%)	11,7	0,9	10,0	1,9
Diferença em relação ao placebo (%) ajustada)	9,9 [§]		7,0 [§]	
Componentes do desfecho composto (%)				
Pacientes com redução absoluta de HbA1c \geq 0,5% (% ajustada)	45,3	20,6	42,4	21,1
Pacientes com redução do peso corporal de pelo menos 3% do basal (% ajustada)	40,0	13,9	41,3	15,4
Pacientes com redução absoluta da pressão arterial sistólica \geq 3mmHg (% ajustada)	49,1	41,6	46,2	40,9
Peso Corporal (kg)				
Basal (média)	92,63	93,59	94,53	93,22
Alteração em relação ao basal (porcentagem ajustada [‡])	-2,56	-0,30	-2,53	-0,61
Diferença em relação ao placebo (porcentagem ajustada [‡]) (IC 95%)	-2,27 [§] (-2,64; -1,89)		-1,93 [§] (-2,31; -1,54)	
Perda de peso corporal de pelo menos 5% em pacientes com IMC \geq 27 kg/m ² (%)	16,5 [§]	4,0	18,4 [§]	4,8
Pressão arterial sistólica em posição sentado (mmHg)				
Alteração em relação ao basal na semana 24 (média ajustada [‡])	-2,99	-1,03	-2,70	0,32
Diferença em relação ao placebo (média ajustada [‡])	-1,95 [¶] (-3,56; -0,34)		-3,02 [¶] (-4,59; -1,46)	

Parâmetro de Eficácia	Estudo 1		Estudo 2	
	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual	FORXIGA 10 mg + tratamento usual	Placebo + tratamento usual
	N=455 [†]	N=459 [†]	N=480 [†]	N=482 [†]
(IC 95%)				
Alteração na pressão arterial sistólica em posição sentada do basal (mmHg) na semana 8 em pacientes com pressão arterial sistólica basal \geq 130 mmHg (média ajustada [‡])	-	-	-5,33 [¶]	-1,89

* LOCF: última observação (antes do resgate de pacientes) levada adiante.

† Pacientes randomizados e tratados com medidas basais e pelo menos 1 medida pós-basal de eficácia.

‡ Média dos quadrantes mínimos ajustada para o basal.

§ valor de $p < 0,0001$.

¶ valor de $p < 0,05$.

Na semana 24, os pacientes tratados com FORXIGA 10 mg nos grupos etários pré-definidos (<65 e ≥ 65 anos de idade) também apresentaram melhorias significativas nos desfechos coprimários de HbA1c e benefício clínico combinado em comparação com o placebo nos dois estudos. Uma redução significativa no peso corporal total também foi observada em ambos os grupos etários e uma redução significativa da pressão arterial sistólica em posição sentado em pacientes com menos de 65 anos tratados com FORXIGA 10 mg, comparado com o placebo na semana 24. Esses efeitos foram mantidos nas semanas 52 e 104.

O perfil de segurança de FORXIGA nestes estudos foi consistente com o perfil de segurança de FORXIGA na população geral dos estudos clínicos, por um período de 104 semanas de tratamento (ver seção **9. EVENTOS ADVERSOS**).

Uso em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal leve (TFGe ≥ 60 a <90 mL / min / 1,73 m²)

No programa de ensaios clínicos, mais de 3000 pacientes com insuficiência renal leve foram tratados com dapagliflozina. A eficácia foi avaliada em um pool de análises de 9 estudos clínicos, consistindo em 2226 pacientes com insuficiência renal leve. A alteração média da HbA1c em relação ao valor basal e a alteração

média de HbA1c corrigida por placebo em 24 semanas foi de -1,03% e -0,54%, respectivamente, para FORXIGA 10 mg (n = 562). O perfil de segurança em pacientes com insuficiência renal leve é semelhante ao da população em geral.

Pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m²)

A eficácia glicêmica e a segurança de FORXIGA foram avaliadas em dois estudos específicos com pacientes com insuficiência renal moderada e em duas análises de subgrupos de estudos clínicos agrupados. Em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, um total de 321 pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 e TFGe ≥ 45 a < 60 mL / min / 1,73m² (estágio 3A com insuficiência renal moderada), com controle glicêmico inadequado no tratamento atual, foram tratados com FORXIGA 10 mg ou placebo. Na Semana 24, FORXIGA 10 mg (n = 159) proporcionou melhorias significativas na HbA1c, GJ, Peso Corporal e PAS em comparação com placebo (n = 161) (Tabela 12). A alteração média da HbA1c em relação ao valor basal e a alteração média da HbA1c corrigida por placebo foi de -0,37% e -0,34%, respectivamente. A alteração média da GJ em relação ao valor basal e na média da GJ corrigida por placebo foi de -21,46 mg / dL e -16,59 mg / dL, respectivamente. A redução média do peso corporal (porcentagem) e a redução do peso corporal corrigida por placebo foi de -3,42% e -1,43%, respectivamente. A redução média da pressão arterial sistólica (PAS) sentada e a redução média da PAS corrigida por placebo foi de -4,8 mmHg e -3,1 mmHg, respectivamente.

Tabela 12: Resultados da Semana 24 em um Estudo Controlado por Placebo do Tratamento com FORXIGA em Pacientes com DM2 e Insuficiência Renal Moderada (Classe 3A, TFG_e ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²)

Parâmetro de Eficácia	FORXIGA 10 mg N=159	Placebo N=161
HbA1c(%)		
Basal (media)	8,35	8,03
Alteração em relação ao basal (media ajustada*)	-0,37	-0,03
Diferença em relação ao placebo (media ajustada*)	-0,34 [§]	
(IC 95%)	(-0,53, -0,15)	
GJ (mg/dL)		
Basal (media)	183,04	173,28
Alteração em relação ao basal (media ajustada*)	-21,46	-4,87
Diferença em relação ao placebo (media ajustada*)	-16,59 [§]	
(IC 95%)	(-26,73 – 6,45)	
Peso Corporal t (porcentagem)		
Basal (media)	92,51	88,30
Alteração em relação ao basal (media ajustada*)	-3,42	-2,02
Diferença em relação ao placebo (media ajustada*)	-1,43 [§]	
(IC 95%)	(-2,15 – 0,69)	
Pressão Arterial Sistêmica na posição sentada (mmHg)		
Basal (media)	135,7	135,0
Alteração em relação ao basal (media ajustada*)	-4,8	-1,7
Diferença em relação ao placebo (media ajustada*)	-3,1 [¶]	
(IC 95%)	(-6,3, 0,0)	

* Média dos quadrados mínimos ajustada para o valor basal

§ p-value ≤0,001

¶ p-value <0,05

O perfil de segurança da dapagliflozina no estudo foi consistente com o da população geral de pacientes com diabetes tipo 2. A TFGe média diminuiu inicialmente durante o período de tratamento no grupo dapagliflozina e subsequentemente permaneceu estável durante o período de tratamento de 24 semanas (FORXIGA: -3,39 mL/min/1,73m² e placebo: -0,90 mL/min/1,73m²). Três semanas após o término de FORXIGA, a alteração média do valor basal da TFGe no grupo dapagliflozina foi semelhante à alteração média no grupo placebo (FORXIGA: 0,57 mL/min/1,73m² e placebo: -0,04 mL/min/1,73m²).

A eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada foi avaliada em um pool de análises de 9 estudos clínicos (366 pacientes, 87% com TFGe entre 45 e 60 mL/min/1,73m²); este grupo não incluiu os dois estudos dedicados a pacientes com diabetes e insuficiência renal moderada. A alteração média da HbA1c em relação ao valor basal e a alteração média da HbA1c corrigida por placebo em 24 semanas foi de -0,87% e -0,39%, respectivamente, no grupo FORXIGA 10 mg (n = 85).

A segurança em pacientes com DM2 e insuficiência renal moderada foi avaliada em um pool de análises de 12 estudos clínicos (384 pacientes, 88% com TFGe entre 45 e 60 mL/min/1,73m²); este pool não incluiu os dois estudos dedicados a pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada. Na semana 24, a segurança foi semelhante à observada no programa de estudos clínicos, exceto por uma proporção maior de pacientes que relataram pelo menos um evento relacionado a insuficiência ou falência renal (7,9% FORXIGA 10 mg versus 5,6% placebo). Destes eventos, o aumento da creatinina sérica foi o mais frequentemente relatado (6,7% FORXIGA 10 mg versus 2,8% placebo). Aumento do PTH e do fósforo sérico observados com FORXIGA no programa de 14 estudos clínicos também foi observado na análise combinada. No pool de estudos de segurança de curto prazo e de longo prazo, de até 102 semanas, o perfil de segurança permaneceu o mesmo.

A eficácia e segurança de FORXIGA também foi avaliada em um estudo de 252 pacientes diabéticos com TFGe \geq 30 a <60 mL/min/1,73m² (insuficiência renal moderada, subgrupo CKD 3A e CKD 3B). O tratamento com FORXIGA não mostrou uma alteração significativa corrigida por placebo na HbA1c na população total do estudo (CKD 3A e CKD 3B combinados) às 24 semanas. Em uma análise adicional do subgrupo CKD 3A, o FORXIGA 10 mg (n = 32) forneceu uma alteração média da HbA1c corrigida por placebo em 24 semanas de -0,33%. Na semana 52, o FORXIGA foi associado a alterações do valor basal na TFGe (FORXIGA 10 mg -4,46 mL/min/1,73m² e placebo -2,58 mL/min/1,73m²). Na semana 104, essas alterações persistiram (TFGe: FORXIGA 10 mg -3,50 mL/min/1,73m² e placebo -2,38 mL/min/1,73m²). Com FORXIGA 10 mg, esta redução de TFGe foi evidente na semana 1 e mantiveram-se estáveis até à Semana 104, enquanto os pacientes tratados com placebo tiveram um declínio contínuo lento até à Semana 52 que se estabilizou na Semana 104.

Na semana 52 e persistindo até a semana 104, maiores aumentos no hormônio paratireoidiano médio (PTH) e fósforo sérico foram observados neste estudo com FORXIGA 10 mg em comparação ao placebo, onde os valores

basais desses analitos foram maiores. Elevações de potássio ≥ 6 mEq/L foram mais comuns em pacientes tratados com placebo (12,0%) do que aqueles tratados com FORXIGA 5 mg e 10 mg (4,8% para ambos os grupos) durante o período cumulativo de tratamento de 104 semanas. A proporção de pacientes descontinuados do estudo por potássio elevado, ajustado para o potássio basal, foi maior para o grupo placebo (14,3%) do que para os grupos FORXIGA (6,9% e 6,7% para os grupos de 5 mg e 10 mg, respectivamente).

No geral, houve 13 pacientes com um evento adverso de fratura óssea relatado neste estudo até a semana 104, dos quais 8 ocorreram no grupo FORXIGA 10 mg, 5 ocorreram no grupo FORXIGA 5 mg e nenhum ocorreu no grupo placebo. Oito (8) destas 13 fraturas foram em pacientes que tiveram eTFG 30 a 45 mL/min/1,73 m² e 10 das 13 fraturas foram relatadas nas primeiras 52 semanas. Não houve padrão aparente em relação ao local da fratura. Nenhum desequilíbrio nas fraturas ósseas foi observado na análise de segurança dos 12 estudos e nenhuma fratura óssea foi relatada no estudo dedicado de pacientes com eTFG ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73m² (DRC 3A).

Uso em pacientes idosos com diabetes tipo 2

Um total de 2403 (26%) dos 9339 pacientes tratados tinham 65 anos ou mais, e 327 (5%) pacientes tinham 75 anos ou mais em 21 estudos duplo-cego, controlados que avaliaram a segurança e a eficácia de FORXIGA em aumentar o controle glicêmico. Após o controle do nível de função renal (TFGe), não houve evidências conclusivas que sugerissem que a idade é um fator independente de eficácia. No geral, a proporção de pacientes que relataram eventos adversos foi consistente entre aqueles com idade ≥ 65 e < 65 anos.

Informações dos estudos clínicos de insuficiência cardíaca

Estudo DAPA-HF: insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (FEVE $\leq 40\%$)

O estudo da dapagliflozina na prevenção de insuficiência cardíaca (DAPA-HF) foi um estudo clínico internacional, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, em pacientes com insuficiência cardíaca (Associação do Coração de Nova York [NYHA] classe funcional II-IV) com fração de ejeção reduzida (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] $\leq 40\%$), para determinar o efeito de FORXIGA comparado ao placebo, quando adicionado ao tratamento padrão, na incidência de morte cardiovascular e piora da insuficiência cardíaca.



Dos 4744 pacientes, 2373 foram randomizados para o grupo FORXIGA 10 mg e 2371 para o grupo placebo, seguido por uma mediana de 18 meses. A idade média da população do estudo foi de 66 anos, dos quais 77% eram homens, 70% brancos, 5% negros ou afro americanos e 24% asiáticos.

Na linha de base do estudo, 67,5% dos pacientes foram classificados como classe funcional II pela NYHA, 31,6% como classe III e 0,9% como classe IV. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo mediana foi 32%. 42% dos pacientes de cada grupo de tratamento apresentava histórico de diabetes mellitus tipo 2 e 3% de pacientes adicionais de cada grupo foram classificados com diabetes mellitus tipo 2, baseado na HbA1c \geq 6,5% tanto no recrutamento quanto na randomização do estudo.

Os pacientes estavam em uso de suas respectivas terapias padrão de tratamento; 94% dos pacientes foram tratados com IECA, BRA ou inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (INRA, 11%), 96% com betabloqueadores, 71% com antagonista dos receptores mineralocorticoides (ARM), 93% com diuréticos e 26% tinham dispositivo implantável (com função de desfibrilador).

Os pacientes com TFGe \geq 30mL/min/1.73m² no momento do recrutamento foram incluídos no estudo. A TFGe média foi de 66mL/min/1.73m², dos quais 41% dos pacientes tiveram TFGe < 60 mL/min/1.73m² e 15% tiveram TFGe < 45 mL/min/1.73m².

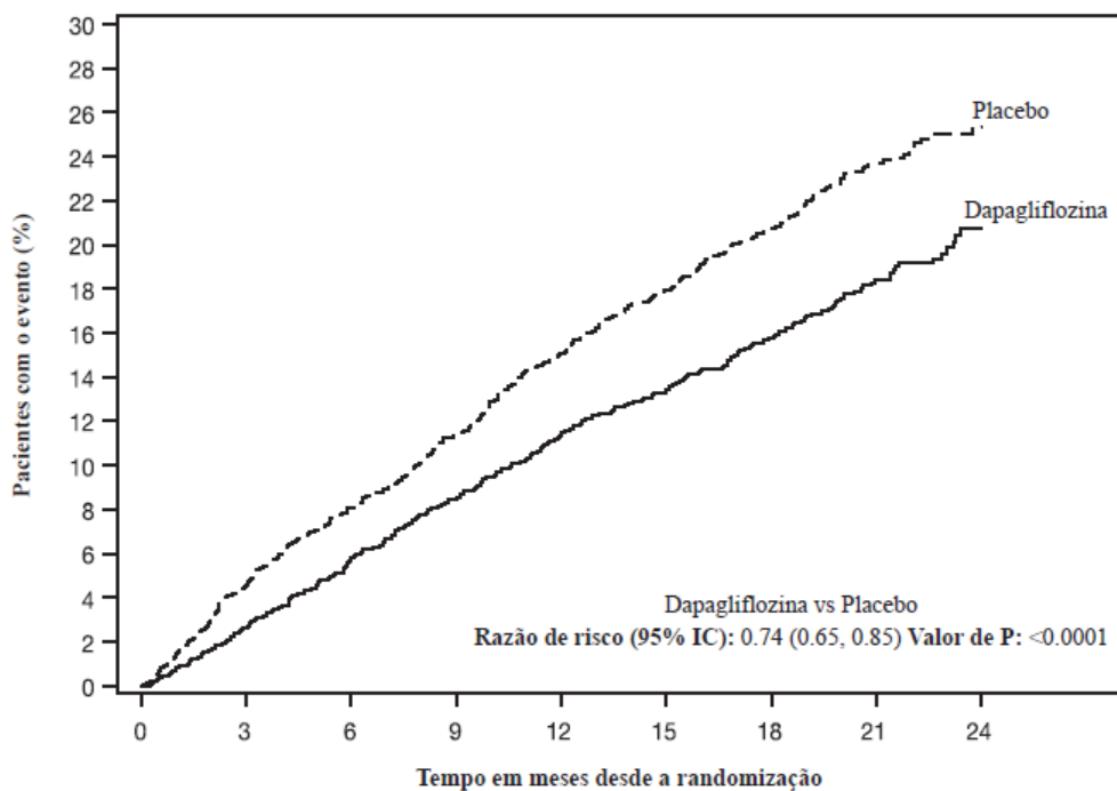
Os desfechos do estudo DAPA-HF compararam o uso de FORXIGA com placebo em uma população representativa daquela encontrada na prática clínica. O objetivo geral do estudo foi determinar se FORXIGA é capaz de prevenir a morte cardiovascular e a piora da insuficiência cardíaca, e se FORXIGA melhora os sintomas de insuficiência cardíaca.

Morte cardiovascular e piora da insuficiência cardíaca

O uso de FORXIGA 10 mg apresentou resultados superiores aos do placebo na prevenção da morte cardiovascular e na piora da insuficiência cardíaca, com eficácia de tratamento consistente para os desfechos primários e secundários.

FORXIGA reduziu a incidência do desfecho primário de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou de consulta de urgência por insuficiência cardíaca (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85]; p<0.0001). O número de pacientes que precisaram ser tratados por ano foi 26 (95% CI 18,46). As curvas de FORXIGA e do placebo se separaram no início da avaliação e continuaram a divergir ao longo do estudo (Figura 14).

Figura 14: Tempo para primeira ocorrência de hospitalização por morte cardiovascular, por insuficiência cardíaca ou consulta de urgência.



Pacientes sob risco

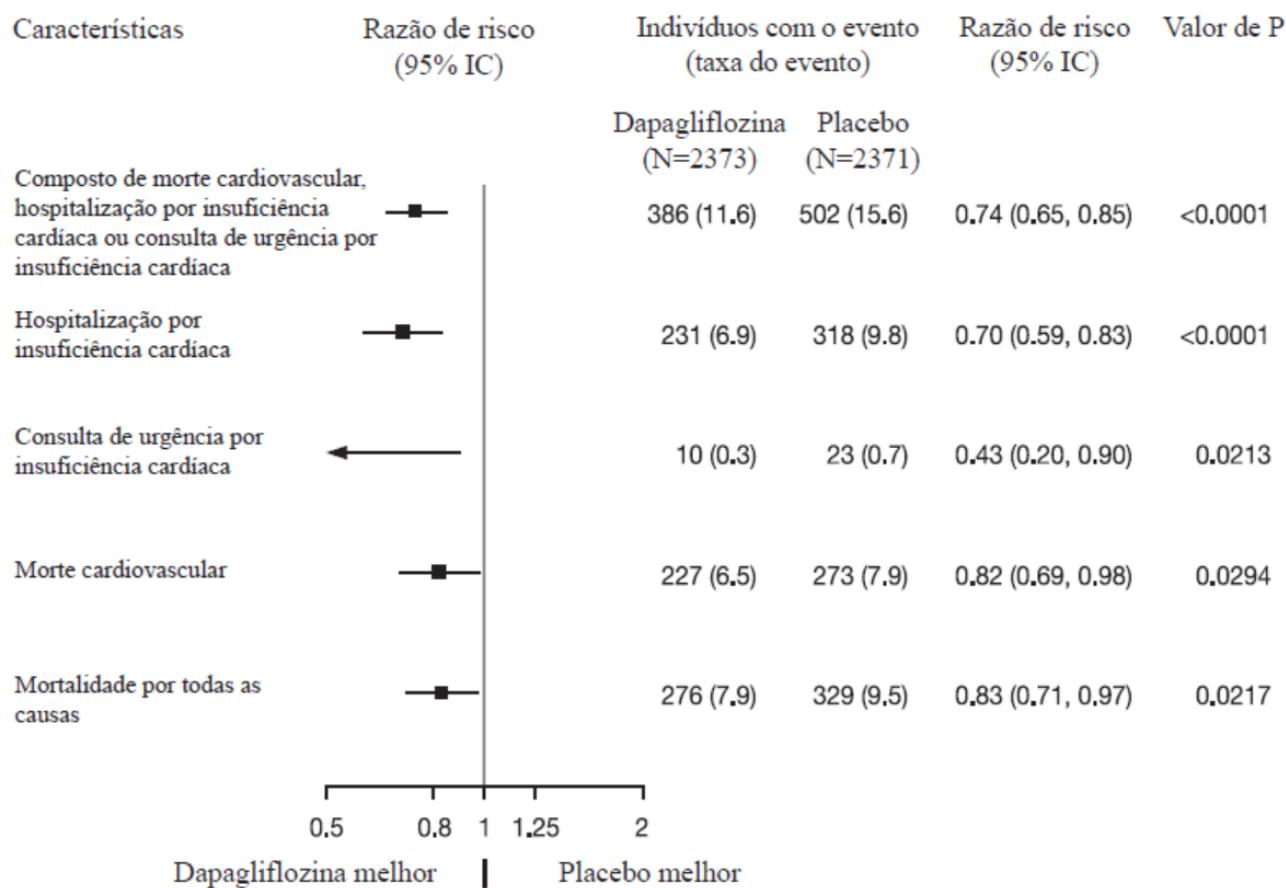
Dapagliflozina:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Uma consulta de urgência devido à insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planejada, avaliada por médico em algum pronto-socorro, que tenha requerido tratamento para piora da insuficiência cardíaca (outro tratamento que não um aumento da terapia com diuréticos orais).

Pacientes em risco é o número de pacientes que estavam em situação de risco no início do período.

Todos os três componentes do desfecho composto primário contribuíram individualmente para o efeito do tratamento (Figura 15). Houveram poucas consultas de urgência decorrentes de insuficiência cardíaca. FORXIGA também reduziu a incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0.75 [95% CI 0.65, 0.85], $p < 0.0001$).

Figura 15: Efeitos do tratamento no desfecho composto primário, seus componentes e causas de mortalidade



Uma consulta de urgência devido à insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planejada, avaliada por médico em algum pronto-socorro, que tenha requerido tratamento para a piora da insuficiência cardíaca (outro tratamento que não um aumento da terapia com diuréticos orais).

O número de eventos primários para os componentes individuais é o número real de primeiros eventos para cada componente, e não a soma do número de eventos compostos no desfecho.

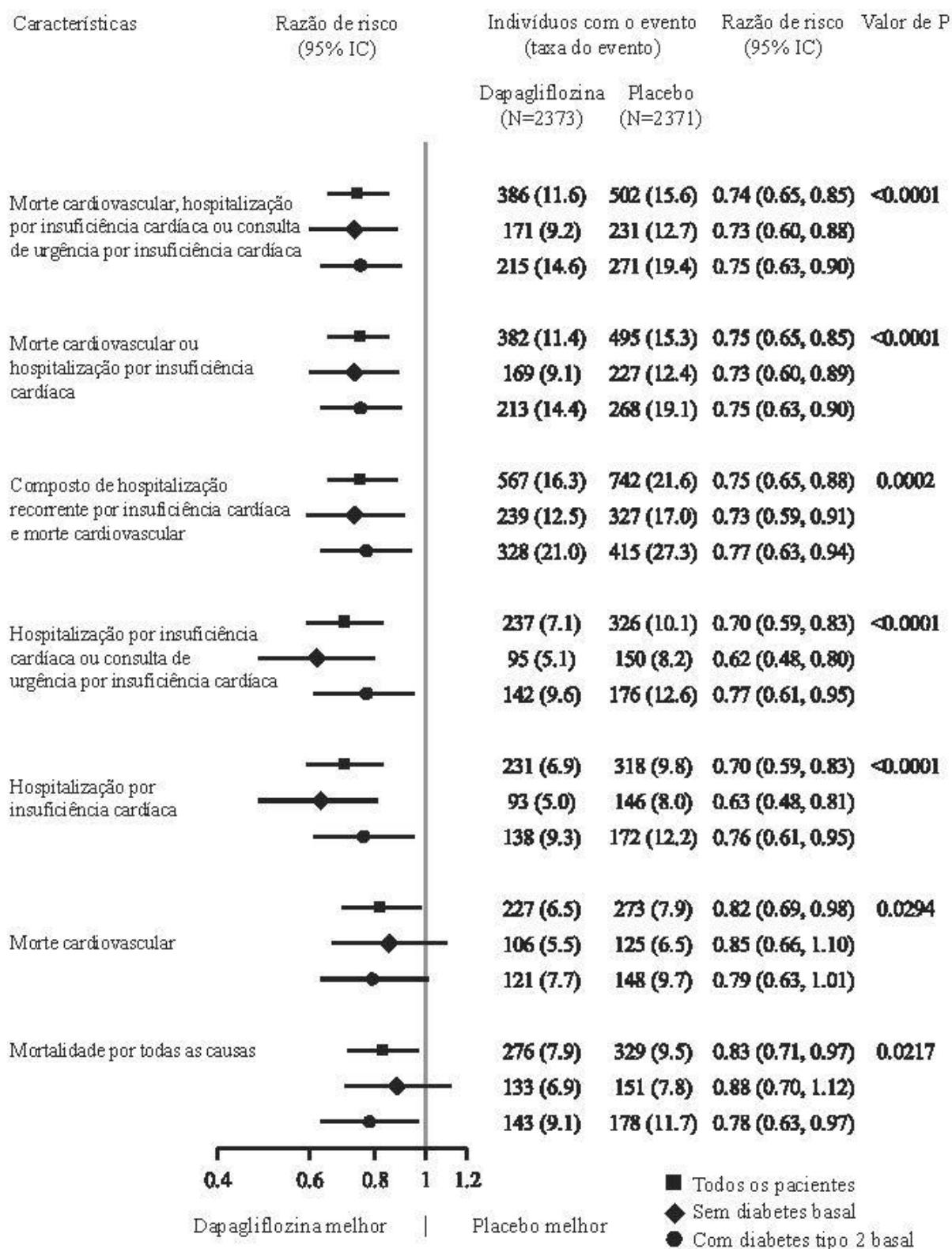
As taxas de eventos são apresentadas como o número de indivíduos que apresentaram eventos a cada 100 pacientes por ano de acompanhamento.

Os valores de p para cada componente individual e todas as causas de mortalidade são nominais.

FORXIGA também reduziu o número total de casos de hospitalização decorrentes de insuficiência cardíaca (primária e recorrente) ou morte cardiovascular; foram 567 eventos no grupo FORXIGA versus 742 eventos no grupo placebo (Taxa de Razão 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002).

O benefício do tratamento com FORXIGA foi observado em pacientes com insuficiência cardíaca com ou sem diabetes mellitus tipo 2 (Figura 16).

Figura 16: Efeito do tratamento em todos os pacientes, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes sem diabetes





Uma consulta de urgência devido à insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planejada, avaliada por médico em algum pronto-socorro, que tenha requerido tratamento para a piora da insuficiência cardíaca (outro tratamento, que não um aumento da terapia com diuréticos orais).

Para as ocorrências de hospitalizações recorrentes decorrentes de insuficiência cardíaca e morte cardiovascular, as razões de risco são apresentadas preferencialmente às taxas de risco, e o número de eventos são apresentados preferencialmente ao número de indivíduos com eventos.

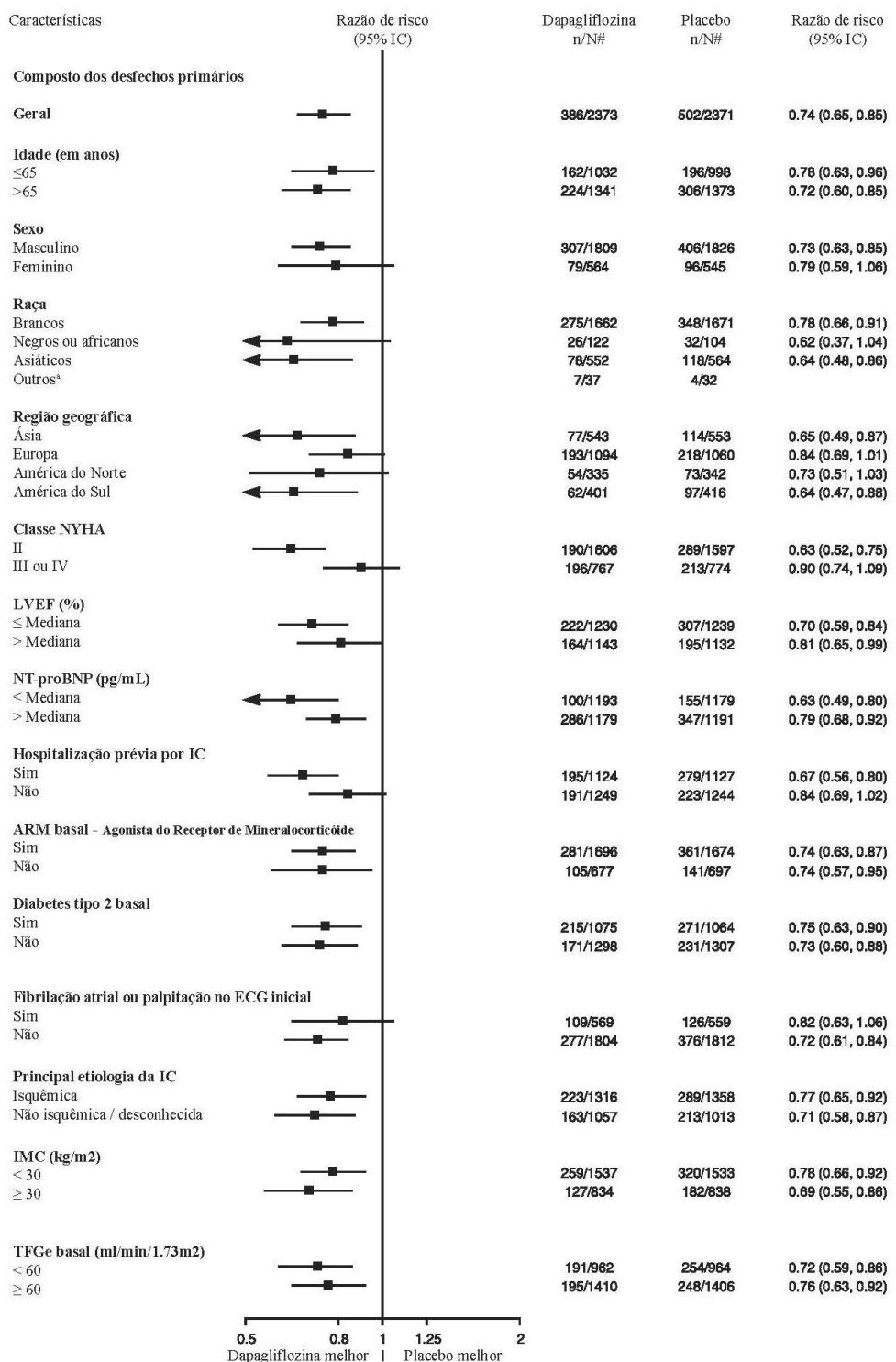
O número de eventos primários para os componentes individuais é o número real de primeiros eventos para cada componente, e não a soma do número de eventos compostos no desfecho.

As taxas de eventos são apresentadas como o número de indivíduos que apresentaram eventos a cada 100 pacientes por ano de acompanhamento, ou pela ocorrência recorrente de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular como a média de eventos por 100 pacientes por ano.

Os valores de p para cada componente individual e todas as causas de mortalidade são nominais.

Os benefícios do tratamento com FORXIGA quando comparados ao placebo no desfecho primário foram consistentes através dos subgrupos especificados (Figura 17).

Figura 17: Efeitos do tratamento no desfecho composto primário por subgrupos



^a A taxa de risco estimada não é apresentada nos subgrupos com menos de 15 eventos no total, em ambos braços combinados.

n/N# Número de indivíduos com eventos / número de indivíduos do subgrupo

NT-proBNP = porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B



Resultados relatados pelos pacientes – sintomas da insuficiência cardíaca

Os efeitos do tratamento com FORXIGA nos sintomas da insuficiência cardíaca foram avaliados pela pontuação total dos sintomas de acordo com o questionário de cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-TSS), o qual quantifica os sintomas de insuficiência cardíaca por frequência e gravidade, incluindo fadiga, edema periférico, dispneia e ortopneia. A variação da pontuação é de 0 a 100, onde maiores pontuações representam um melhor nível de saúde.

O tratamento com FORXIGA resultou em benefício estatisticamente e clinicamente significante comparado ao placebo nos sintomas de insuficiência cardíaca, avaliado pela medida inicial até o 8º mês no questionário KCCQ-TSS, (Razão de ganho 1.18 [95% CI 1.11, 1.26]; $p<0.0001$). Tanto a frequência quanto a intensidade dos sintomas contribuíram para os resultados. O benefício clínico foi observado na melhora dos sintomas da insuficiência cardíaca e também na prevenção da piora destes sintomas.

Na análise das respostas, a proporção de pacientes com uma melhora clínica significativa na pontuação do KCCQ-TSS desde o início da avaliação até o 8º mês, definido como 5 pontos ou mais, foi maior no grupo de tratamento com FORXIGA comparado ao grupo placebo. A proporção de pacientes com uma piora clínica significativa na pontuação, definida como 5 pontos ou mais, foi menor no grupo de tratamento com FORXIGA quando comparado ao grupo placebo. Os benefícios observados com FORXIGA permaneceram quando pontos de corte mais conservadores foram aplicados para mudanças clinicamente significativas maiores (Tabela 13).

Tabela 13: Número e porcentagem de pacientes com melhora e piora clinicamente significativas avaliada pelo questionário KCCQ-TSS até o 8º mês

Mudança desde o início da avaliação até o 8º mês	Dapagliflozina 10mg n ^a =2086	Placebo n ^a =2062		
	n (%) melhora ^b	n (%) melhora ^b	Razão de probabilidade ^c (95% CI)	Valor de p ^f
≥ 5 pontos	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06 - 1,22)	0,0002
≥ 10 pontos	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05 - 1,22)	0,0018
≥ 15 pontos	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01 - 1,19)	0,0300
<i>Piora</i>	n (%) piora ^d	n (%) piora ^d	Razão de probabilidade ^e (95% CI)	Valor de p ^f
	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78 – 0,89)	<0,0001
≥ 10 pontos	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79 – 0,92)	<0,0001

^a Número de pacientes observados no questionário KCCQ-TSS que morreram antes do 8º mês

^b Número de pacientes que tiveram uma melhora observada ao menos nos pontos 5, 10 ou 15 do basal. Pacientes que morreram antes do tempo especificado foram contabilizados como uma não melhora.

^c Para a melhora, a razão de probabilidade > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

^d Número de pacientes que tiveram uma piora observada ao menos nos pontos 5 ou 10 do basal. Pacientes que morreram antes do tempo especificado foram contabilizados como piora.

^e Para a piora, a razão de probabilidade < 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

^f O valor de p é nominal.

Nefropatia

Houve poucos eventos de desfecho composto renal (diminuição confirmada e sustentada da TFGe de ≥ 50%, DRT, ou morte renal); a incidência foi de 1,2% no grupo dapagliflozina e 1,6% no grupo placebo.

Mortalidade por todas as causas

A incidência de mortalidade por todas as causas foi menor no grupo de tratamento com FORXIGA quando comparado ao grupo placebo (HR 0,83; 95% CI [0,71, 0,97], Figura 15).

Estudo DELIVER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (FEVE > 40%)

O estudo da dapagliflozina para avaliação da melhora de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure - DELIVER*) foi um estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com 40 anos ou mais e insuficiência cardíaca (Associação do Coração de Nova York [NYHA] classe funcional II-IV) com FEVE > 40% e evidência de doença cardíaca estrutural, para determinar o efeito de FORXIGA comparado ao placebo na incidência de morte cardiovascular (CV) e piora da insuficiência cardíaca.

Dos 6263 pacientes, 3131 foram randomizados para o grupo FORXIGA 10 mg e 3132 para o grupo placebo, sendo acompanhados por uma mediana de 28 meses. O estudo incluiu 654 (10%) pacientes com insuficiência cardíaca subaguda (definidos como pacientes randomizados durante a hospitalização em decorrência da insuficiência cardíaca ou dentro de 30 dias após alta).

A idade média da população do estudo foi de 72 anos, dos quais 56% eram homens, 71% brancos, 3% negros ou afro americanos e 20% asiáticos.

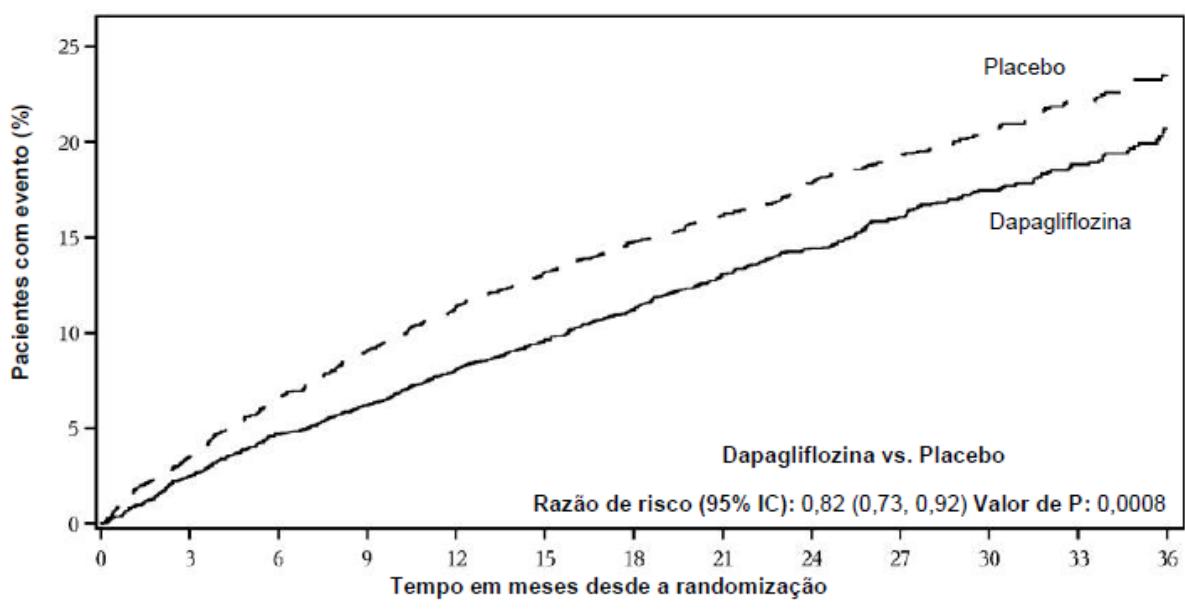
Na linha de base do estudo, 75% dos pacientes foram classificados como classe funcional II pela NYHA, 24% como classe III e 0,3% como classe IV. A FEVE mediana dos pacientes foi de 54%; 34% dos pacientes tinham FEVE ≤ 49%, 36% tinham FEVE 50-59% e 30% tinham FEVE ≥ 60%. Em cada grupo de tratamento, 45% dos pacientes tinham histórico de diabetes mellitus tipo 2. A terapia de base incluiu iECA, BRA ou INRA (77%), beta bloqueadores (83%), diuréticos (98%) e antagonista dos receptores mineralocorticoides (43%).

Os pacientes com TFG_e ≥ 25 mL/min/1.73m² no momento do recrutamento foram incluídos no estudo. A TFG_e média foi de 61 mL/min/1.73m², dos quais 49% dos pacientes tinham TFG_e < 60 mL/min/1.73m², 23% tinham TFG_e < 45 mL/min/1.73m² e 3% tinham TFG_e < 30 mL/min/1.73m².

Morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca

FORXIGA foi superior ao placebo na redução da incidência do desfecho composto primário de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou consulta de urgência por insuficiência cardíaca (HR 0,82 [95% IC 0,73, 0,92]; p=0,0008). O número de pacientes necessário para tratar pelo tempo de duração do estudo (NNT) foi de 32 (95% IC 20,82), com mediana de acompanhamento de 28 meses. As curvas de evento de FORXIGA e do placebo se divergiram no início da avaliação e continuaram a se separar ao longo do estudo (Figura 18).

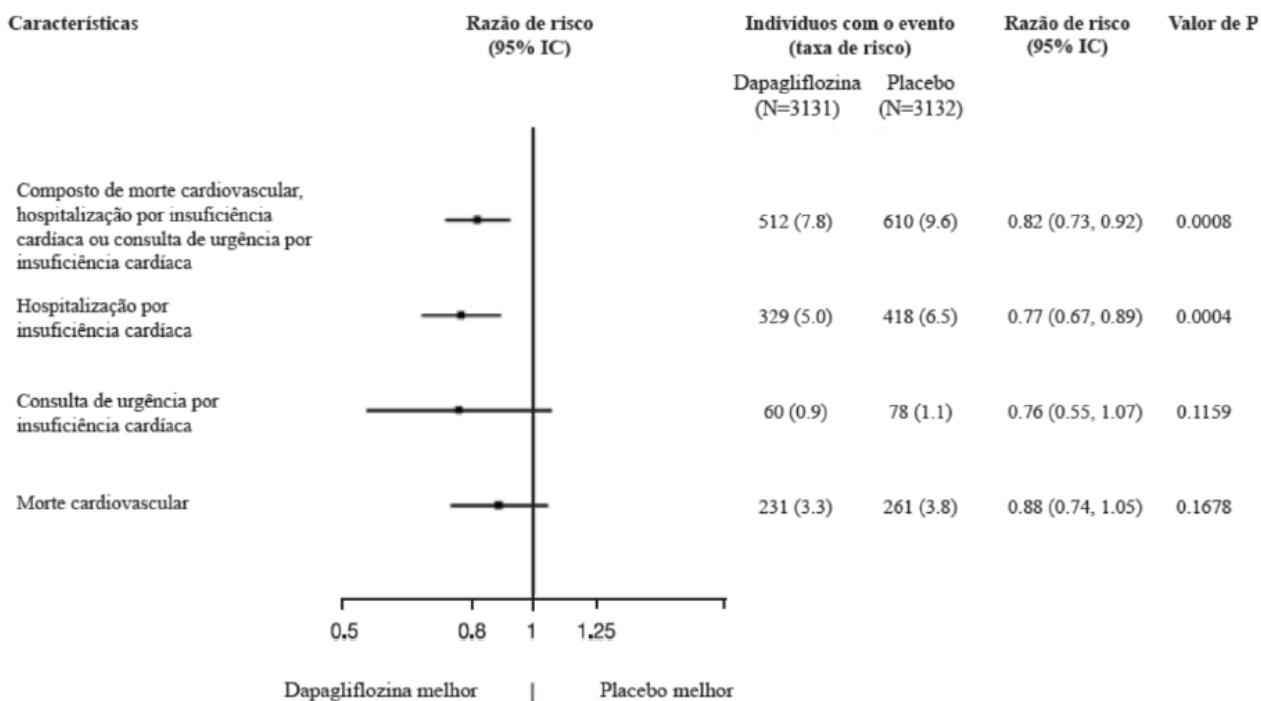
Figura 18 Tempo para primeira ocorrência do composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou consulta de urgência por IC



Uma consulta de urgência devido à insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planejada, avaliada por médico, por exemplo em alguma unidade de emergência, que tenha requerido tratamento para piora da insuficiência cardíaca (outro tratamento que não um aumento da terapia com diuréticos orais). Pacientes sob risco é o número de pacientes sob risco no início do período.

Todos os três componentes do desfecho composto primário contribuíram individualmente para o efeito do tratamento (Figura 19).

Figura 19 Efeitos do tratamento no desfecho composto primário e seus componentes



Uma consulta de urgência devido à insuficiência cardíaca foi definida como urgente, não planejada, avaliada por um médico, por exemplo em alguma unidade de emergência e que tenha requerido tratamento para a piora da insuficiência cardíaca (outro tratamento que não um aumento da terapia com diuréticos orais).

O número de eventos primários para os componentes individuais é o número real de primeiros eventos para cada componente, e não a soma do número de eventos compostos no desfecho.

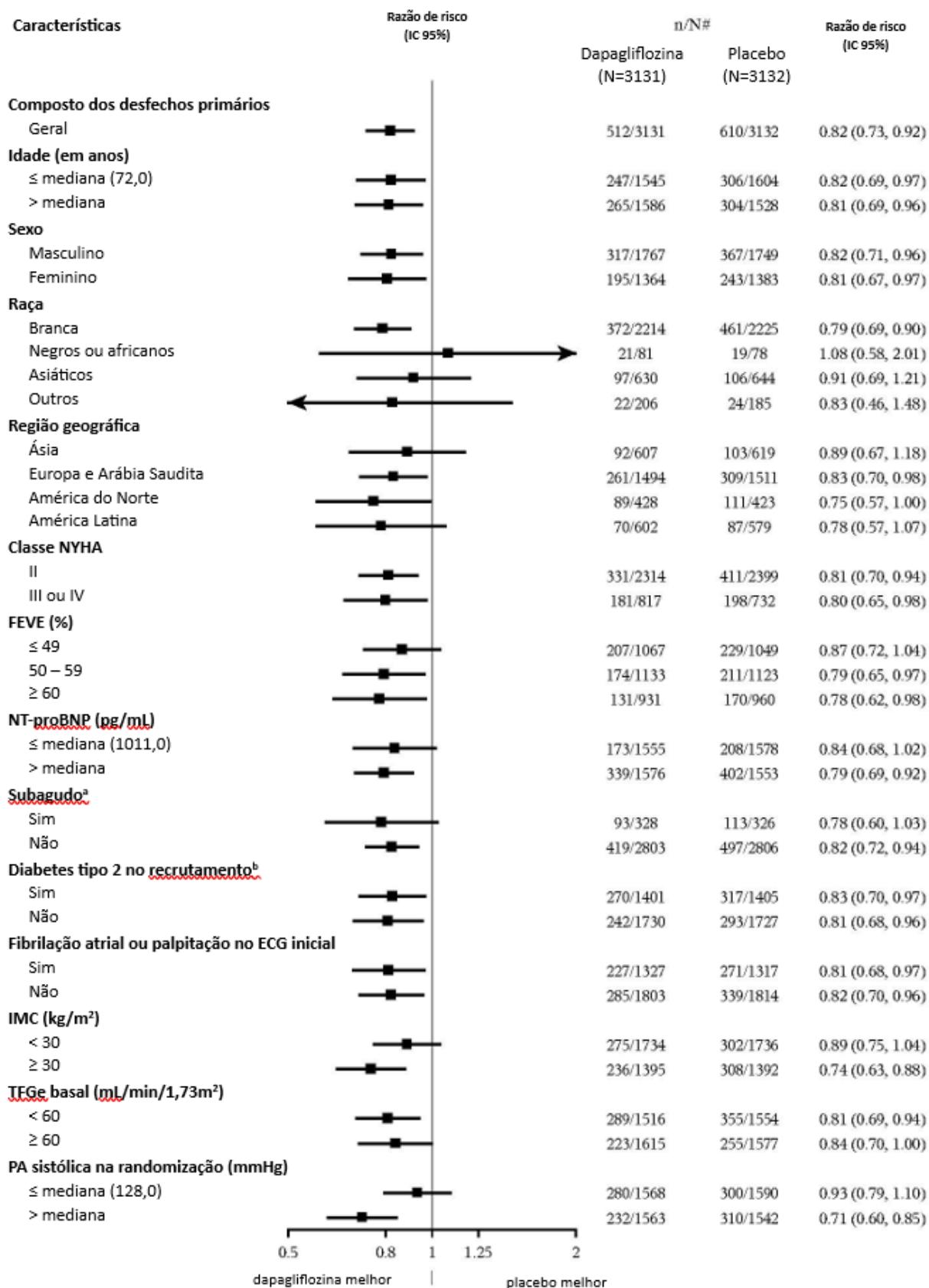
As taxas de eventos são apresentadas como o número de indivíduos que apresentaram eventos a cada 100 pacientes por ano de acompanhamento.

Os valores de p para cada componente individual são nominais. Morte cardiovascular, aqui apresentada como um componente do desfecho primário, também foi testada formalmente sob erro tipo 1 formal como um desfecho secundário.

FORXIGA foi superior ao placebo na redução do número total de eventos por insuficiência cardíaca (primeira hospitalização e hospitalização recorrente por insuficiência cardíaca ou consulta de urgência por insuficiência cardíaca) e morte cardiovascular; foram 815 eventos no grupo FORXIGA versus 1057 eventos no grupo placebo (Taxa de Razão 0,77 [95% IC 0,67; 0,89]; p=0,0003).

O benefício do tratamento com FORXIGA sobre o placebo no desfecho primário foi observado nos diferentes subgrupos de pacientes com FEVE \leq 49%, 50-59%, e \geq 60%. Os efeitos também foram consistentes em outros diferentes subgrupos chaves (Figura 20).

Figura 20 Efeitos do tratamento no desfecho composto primário por subgrupo



^aDefinido como pacientes randomizados durante a hospitalização por insuficiência cardíaca ou dentro de 30 dias após alta.

^b Definido como pacientes com histórico de diabetes mellitus tipo 2. Essa análise não inclui o diabetes mellitus tipo 2 como fator de estratificação.

n/N# Número de pacientes com eventos/número de pacientes no subgrupo.

Desfechos relatados pelos pacientes – sintomas da insuficiência cardíaca

O tratamento com FORXIGA resultou em benefício estatisticamente e clinicamente significativo comparado ao placebo nos sintomas de insuficiência cardíaca, avaliado pela mudança da medida inicial até o 8º mês no questionário KCCQ-TSS, (Razão de ganho 1.11 [95% IC 1,03; 1,21]; p<0.0086). Tanto a frequência quanto a intensidade dos sintomas contribuíram para os resultados.

Na análise das respostas, a proporção de pacientes com uma piora clínica significativa na pontuação, definida como 5 pontos ou mais, foi menor no grupo de tratamento com FORXIGA quando comparado ao grupo placebo. Os benefícios observados com FORXIGA permaneceram quando pontos de corte mais conservadores foram aplicados. A proporção de pacientes com uma melhora clínica significativa na pontuação do KCCQ-TSS desde o início da avaliação até o 8º mês, não foi diferente entre os grupos de tratamento (Tabela 14).

Tabela 14 Número e porcentagem de pacientes com piora e melhora clinicamente significativa avaliada pelo questionário KCCQ-TSS até o 8º mês

Mudança desde o início da avaliação até o 8º mês:	Dapagliflozina 10 mg n ^a =1316	Placebo n ^a =1311		
Piora	n (%) piora ^b	n (%) piora ^b	Razão de probabilidade ^c (95% IC)	Valor de p
≥5 pontos (piora moderada)	264 (24,1)	317 (29,1)	0,78 (0,64; 0,95)	0,0127
≥14 pontos (piora maior)	148 (13,5)	201 (18,4)	0,70 (0,55; 0,88)	0,0026
Melhora	n (%) melhora ^d	n (%) melhora ^d	Razão de probabilidade ^e (95% IC)	Valor de p ^f
≥13 pontos (melhora menor a moderada)	531 (48,4)	498 (45,6)	1,13 (0,95; 1,33)	0,1608
≥17 pontos (melhora maior)	486 (44,3)	478 (43,8)	1,06 (0,89; 1,26)	0,5137

^a Número de pacientes observados no questionário KCCQ-TSS ou que morreram antes do 8º mês. O número inclui pacientes com avaliação planejada para o 8º mês (Visita 5) ou realizada antes de 11/03/2020, quando declarada a pandemia de COVID-19 pela OMS. Dados de pacientes com avaliação planejada mas que não ocorreu antes de 11/03/2020 foram contabilizados.

^b Número de pacientes que morreram antes do tempo especificado ou que tiveram uma piora observada desde o basal igual ou maior ao limite determinado. Pacientes com pontuação muito baixa no KCCQ-TSS basal a ponto de não obterem uma piora significativa foram definidos como piora se assim permanecessem até o 8º mês.

^c Para a piora, a razão de probabilidade < 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

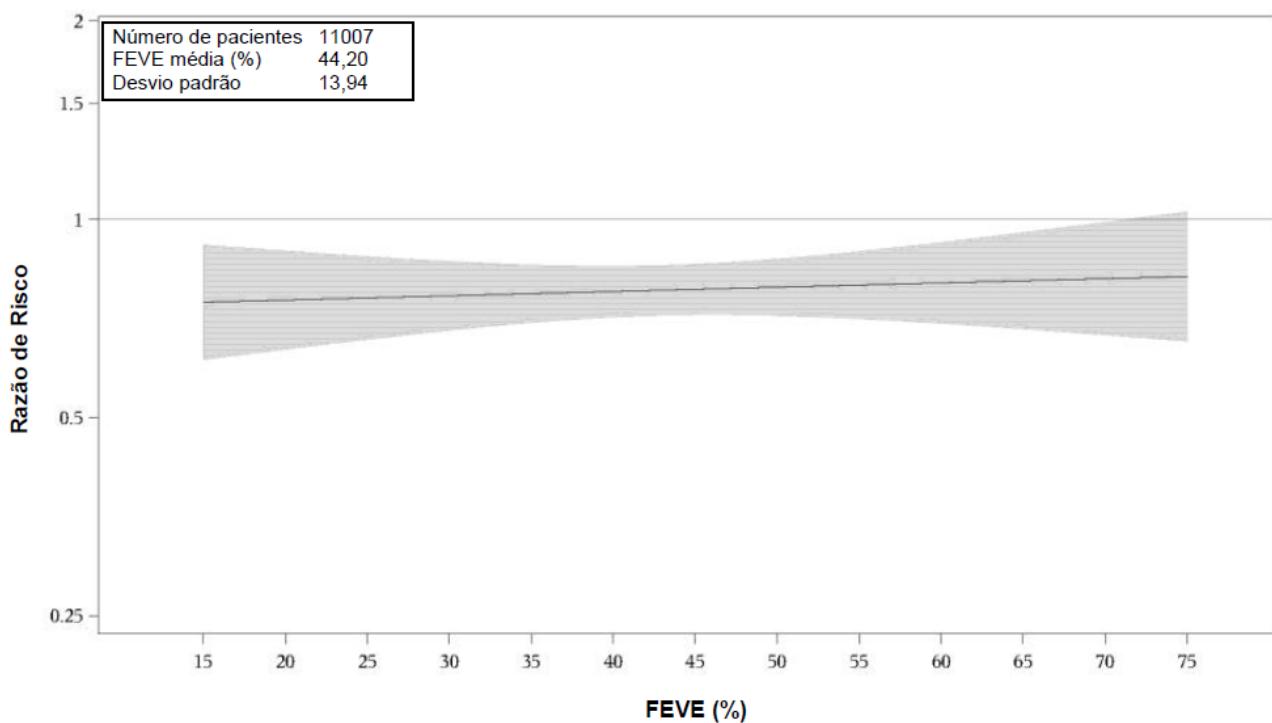
^d Número de pacientes que tiveram uma melhora observada de pelo menos 13 ou 17 pontos do basal. Pacientes que morreram antes do tempo especificado foram contabilizados como não melhora. Pacientes com pontuação muito alta no KCCQ-TSS basal a ponto de não obterem uma melhora significativa foram definidos como melhora, se assim permanecessem até o 8º mês.

^e Para a melhora, a razão de probabilidade > 1 favorece a dapagliflozina 10 mg.

Insuficiência cardíaca nos estudos DAPA-HF e DELIVER

Na análise agrupada dos estudos DAPA-HF e DELIVER, o efeito do tratamento de FORXIGA no desfecho composto de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou consulta de urgência por insuficiência cardíaca foi consistente entre as diferentes faixas de FEVE (Figura 21).

Figura 21 Efeito do tratamento no desfecho composto primário (morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou consulta de urgência por insuficiência cardíaca) por FEVE inicial

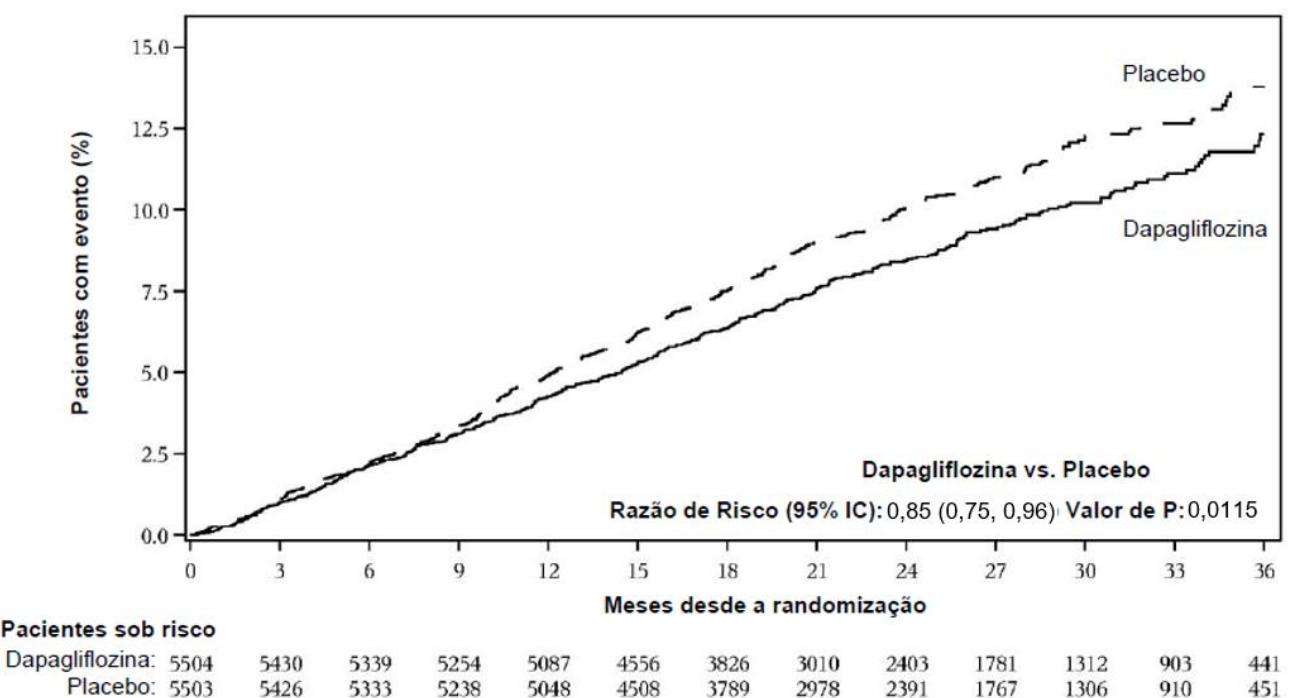


Foram usadas as definições do desfecho primário de cada estudo. No estudo DAPA-HF, o desfecho primário incluiu morte sem causa determinada. No estudo DELIVER, o desfecho primário não incluiu morte sem causa determinada.

Dados para FEVE entre 15% e 75% são apresentados na Figura. No basal, 0,5% dos pacientes tiveram FEVE <15% e 0,7% dos pacientes tiveram FEVE >75%.

Em uma análise agrupada pré especificada, caso a caso, dos estudos DAPA-HF e DELIVER, FORXIGA em comparação com placebo reduziu o risco de morte cardiovascular (HR 0,85 [IC 95% 0,75 0,96], p = 0,0115) (Figura 22). Ambos os estudos contribuíram para este efeito.

Figura 22 Tempo para primeira ocorrência de morte cardiovascular (metanálise dos estudos DAPA-HF e DELIVER)



Foram usadas as definições de morte cardiovascular de cada estudo. No estudo DAPA-HF, morte CV incluiu morte sem causa determinada. No estudo DELIVER, morte CV não incluiu morte sem causa determinada. Pacientes sob risco representa o número de pacientes sob risco no início do período.

Informações dos estudos clínicos em doença renal crônica

Eficácia clínica

O estudo que avaliou o efeito da dapagliflozina nos desfechos renais e na mortalidade cardiovascular em pacientes com doença renal crônica (DAPA-CKD), foi um estudo internacional, multicêntrico, direcionado por evento, randomizado, duplo cego, de grupo paralelo, controlado por placebo, comparando FORXIGA com placebo, quando adicionado à terapia padrão de tratamento, em pacientes com doença renal crônica (DRC) com $\text{TFGe} \geq 25 \text{ a } \leq 75 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e albuminúria (relação albumina-creatinina urinária [RACU] $\geq 200 \text{ e } \leq 5000 \text{ mg/g}$). O objetivo primário do estudo foi determinar o efeito do FORXIGA comparado ao placebo na redução da incidência do desfecho composto de: declínio sustentado $\geq 50\%$ da TFGe, doença renal terminal (DRT) (definida por TFGe sustentada $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, diálise crônica ou transplante renal), morte cardiovascular (CV) ou morte renal.

Um total de 4.304 pacientes foram randomizados nos grupos recebendo FORXIGA 10 mg (N=2152) ou placebo (N=2152) uma vez ao dia, e seguiram o tratamento por um tempo mediano de 28,5 meses. O tratamento foi

continuado mesmo com a queda da TFGe a níveis abaixo de 25 mL/min/1,73m² durante o estudo, e poderia ser continuado nos casos em que diálise fosse necessária.

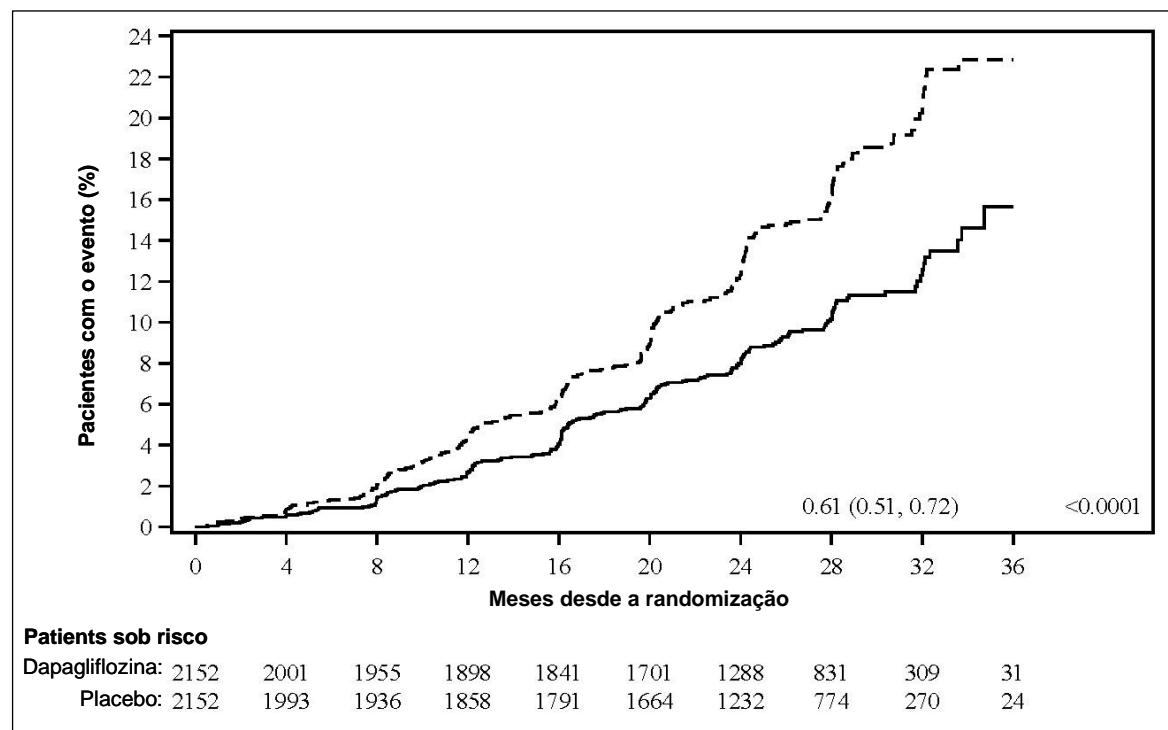
No basal, a TFGe média foi de 43,1 mL/min/1,73m² e a RACU mediana foi 949,9 mg/g, 44,1% dos pacientes apresentaram TFGe entre 30 e < 45 mL/min/1,73m² e 14,5% apresentaram TFGe < 30 mL/min/1,73m². 67,5% dos pacientes tinham diabetes mellitus tipo 2.

Os pacientes do estudo estavam em terapia padrão de tratamento (*standard-of-care – SOC*); 97,0% dos pacientes foram tratados com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou com um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA).

A idade média da população do estudo foi de 61,8 anos, onde 66,9% eram homens, 53,2% brancos, 4,4% negros ou afro-americanos e 34,1% asiáticos.

FORXIGA foi superior ao placebo na redução da incidência do desfecho primário composto por: declínio sustentado ≥ 50% da TFGe, evolução para DRT, morte CV ou morte renal (HR 0,61 [IC 95% 0,51, 0,72]; p<0,0001). O número necessário para tratar (NNT) por 27 meses foi 19 (IC 95% 15,27). Com base no gráfico de Kaplan-Meier, as curvas do FORXIGA e placebo começaram a se separar no início (4 meses) e continuaram a separação ao longo do período do estudo (Figura 23).

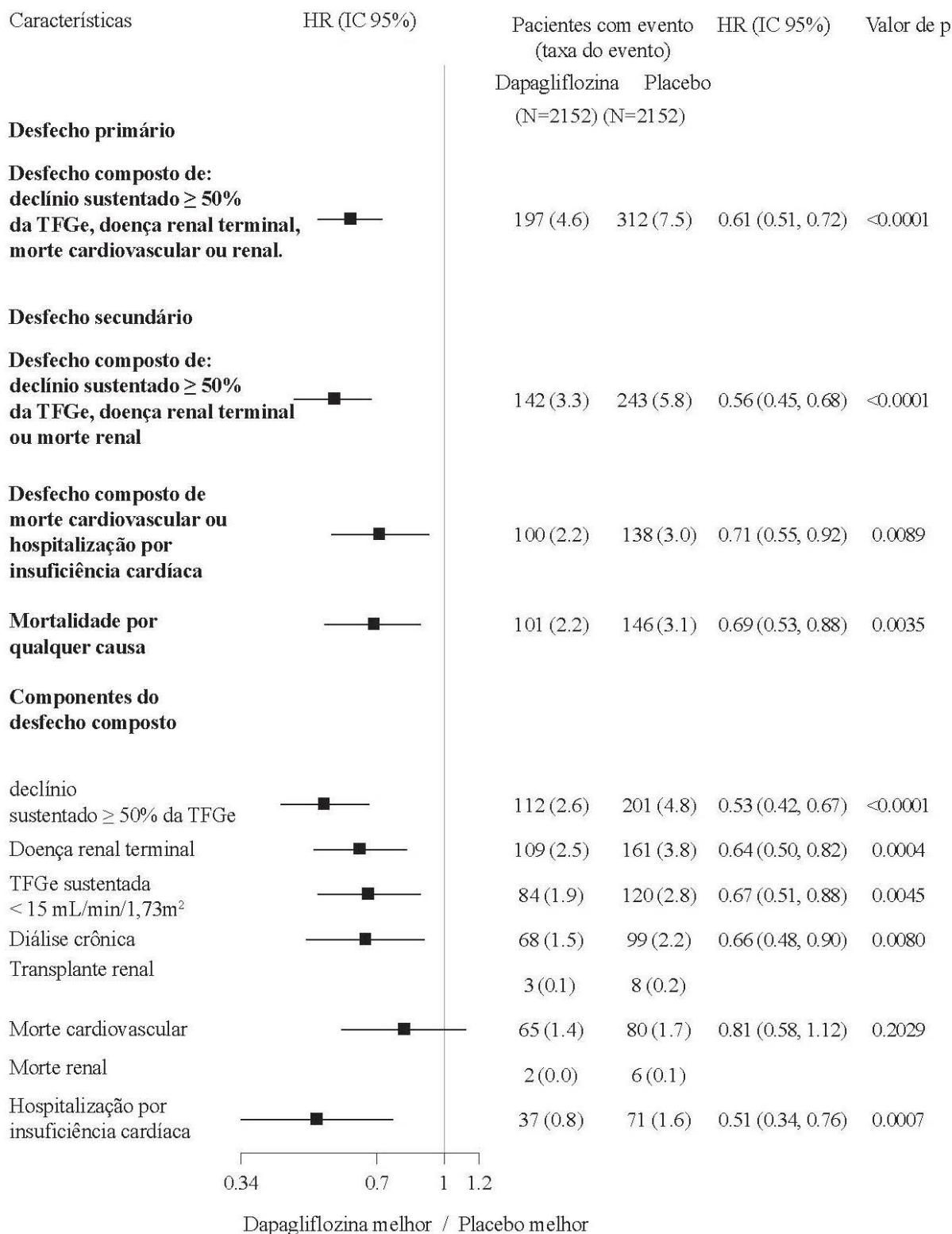
Figura23 Tempo para primeira ocorrência do desfecho primário composto: declínio sustentado ≥ 50% da TFGe, DRT, morte CV ou morte renal



Pacientes sob risco é o número de pacientes sob risco no início do período do estudo

Todos os quatro componentes do desfecho primário composto contribuem individualmente para o efeito do tratamento (Figura 24). FORXIGA também reduziu a incidência do desfecho composto de declínio sustentado $\geq 50\%$ da TFGe, DRT ou morte renal (HR 0,56 [IC 95% 0,45, 0,68], $p<0,0001$), do desfecho composto de morte CV e hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,71 [IC 95% 0,55, 0,92], $p=0,0089$), e morte por todas as causas (HR 0,69 [IC 95% 0,53, 0,88], $p=0,0035$).

Figura 24 Efeito do tratamento nos desfechos compostos primários e secundários, seus componentes individuais e mortalidade por todas as causas



O número dos primeiros eventos para os componentes únicos é o número efetivo de primeiros eventos para cada componente e não somam ao número de eventos do desfecho composto.



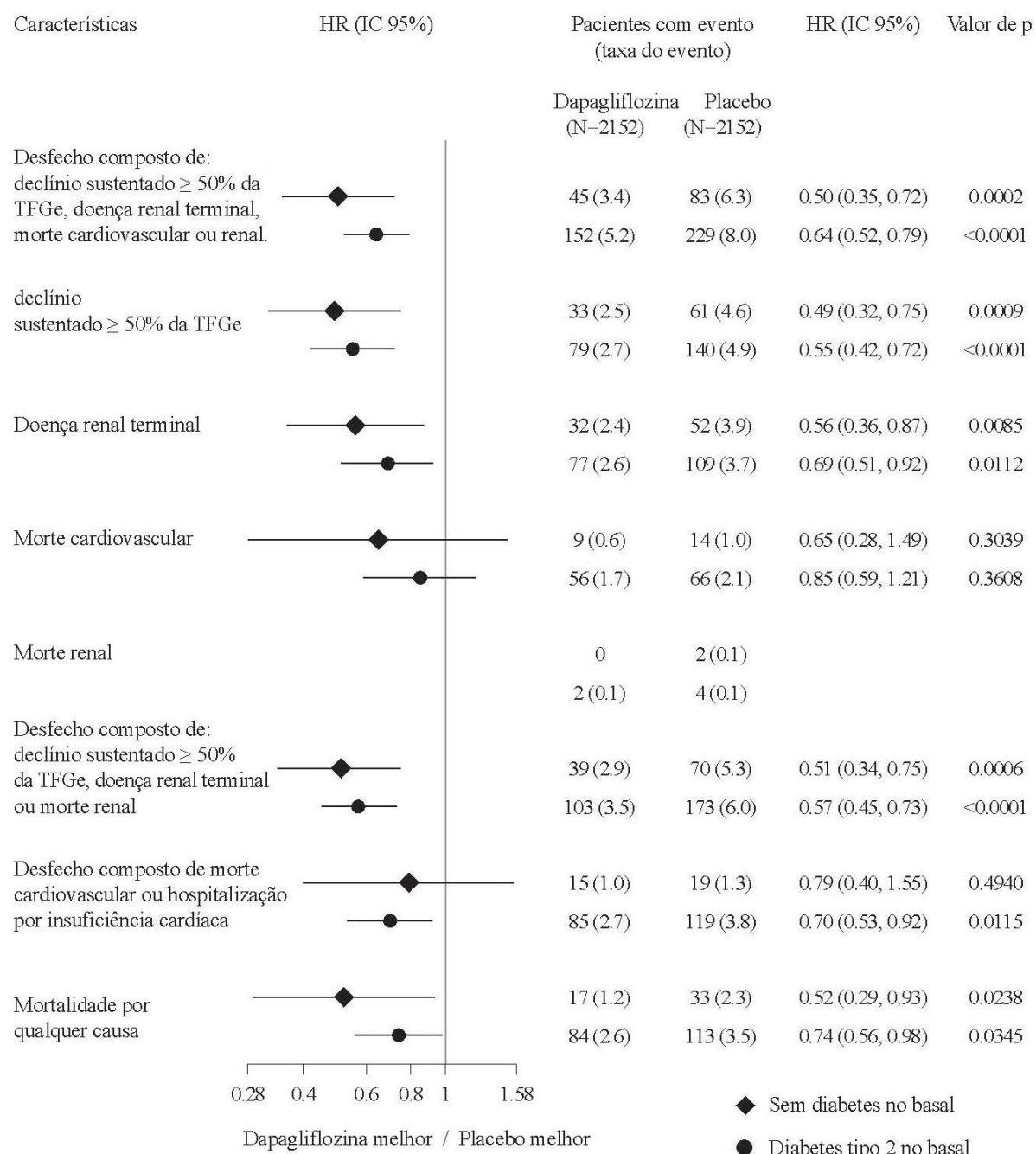
As taxas de eventos são apresentadas como o número de pacientes com eventos a cada 100 pacientes por ano de acompanhamento.

As estimativas para Razão de Risco (HR) não são apresentadas para subgrupos com menos de 15 eventos no total, com ambos os braços combinados.

O valor de p por componente dos desfechos compostos é nominal.

O efeito do tratamento com FORXIGA foi consistente em pacientes com doença renal crônica com diabetes mellitus tipo 2 e em pacientes não diabéticos (Figura 25).

Figura 25 Efeito do tratamento em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e em pacientes não diabéticos



O número dos primeiros eventos para os componentes únicos é o número efetivo de primeiros eventos para cada componente e não somam ao número de eventos do desfecho composto.

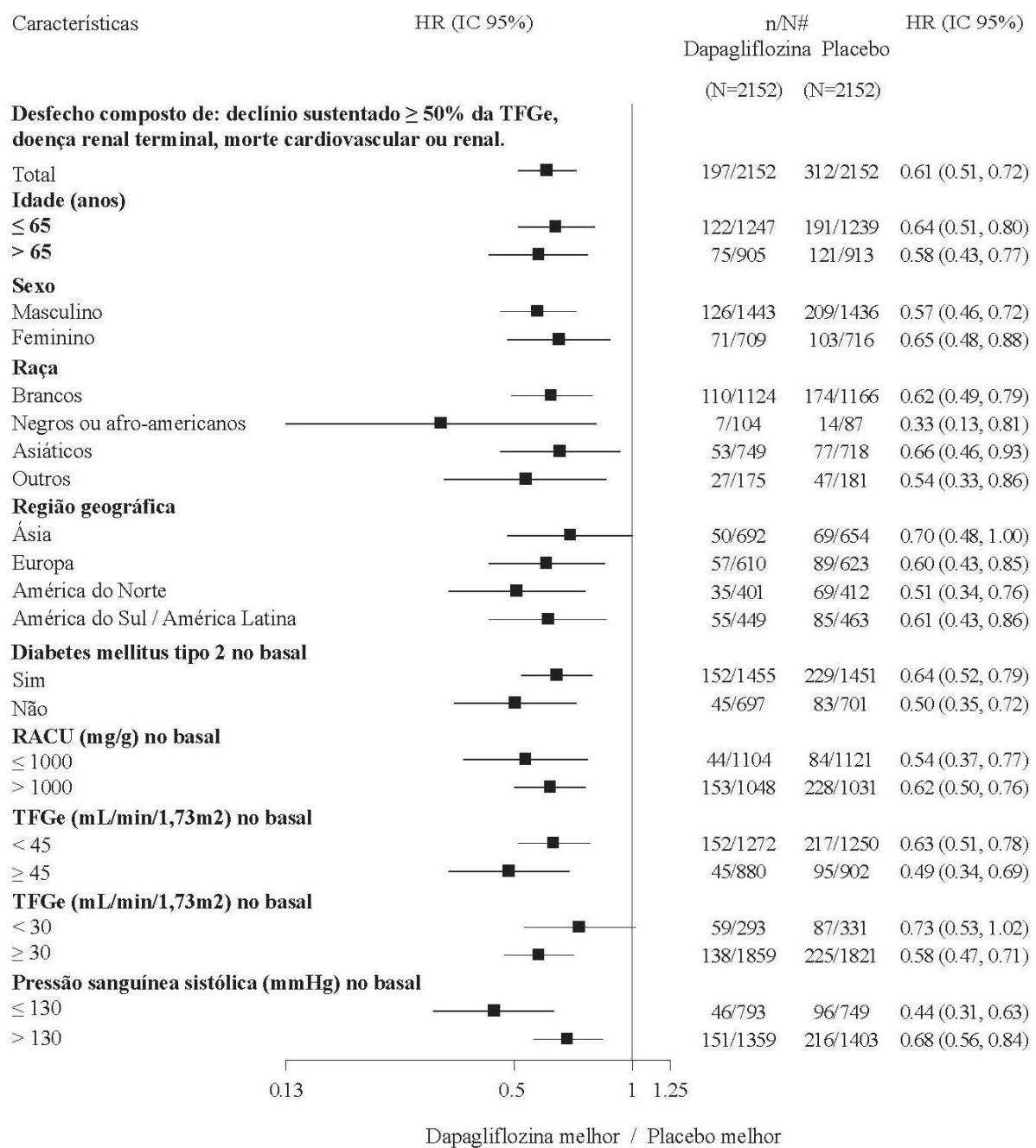
As estimativas para Razão de Risco (HR) não são apresentadas para subgrupo com menos de 15 eventos no total, com ambos os braços combinados.

As taxas de eventos são apresentadas como o número de pacientes com eventos a cada 100 pacientes por ano de acompanhamento.

O valor de p é nominal.

O benefício do tratamento com FORXIGA comparado ao placebo no desfecho primário composto foi consistente através dos subgrupos (Figura 26).

Figura 26 Efeitos do tratamento no desfecho primário composto por subgrupo



n/N# Número de pacientes com evento/número de pacientes no subgrupo

O benefício do tratamento com FORXIGA também foi observado nos desfechos exploratórios:

- Foi demonstrada uma maior redução na RACU no grupo FORXIGA comparado ao grupo placebo. O efeito foi observado logo nos primeiros 14 dias e foi mantido ao longo do estudo. Aos 36 meses, a mudança na porcentagem média ajustada desde o basal na RACU (mg/g) foi -41% em pacientes tratados

com FORXIGA e -20% em pacientes tratados com placebo, com uma diferença de -26,3% entre os grupos de tratamento ([IC 95% -36,8, -14,0], nominal p=0,0001).

- A incidência da duplicação da creatinina sérica desde a medição laboratorial mais recente (uma avaliação de piora aguda da função renal) foi reduzida no grupo FORXIGA comparado ao grupo placebo (HR 0,68 [IC 95% 0,49, 0,94], nominal p=0,0187).

REFERÊNCIAS

Meng W, Whaley J, Washburn W. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (sglt2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J. Med. Chem.* March 2008; 15 (5): 1145-1149.

Chen J, Feder J, Neuhaus I, Whaley J. Tissue expression profiling of the sodium-glucose cotransporter (SGLT) family: implication for targeting sglt2 in type 2 diabetes patients. *Diabetes*. June 2008; 57 (suppl. 1); abstract 2493-po.

Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of homa modeling. *Diabetes Care*. June 2004; 27 (6): 1487-1495.

Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S; for the Study 10 Group. Dapagliflozin Is Effective as Add-on Therapy to Sitagliptin With or Without Metformin: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care*. 2014;37(3):740-750.

Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P, on behalf of the DERIVE Study Investigators. 2018. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (Chronic Kidney Disease Stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun 11. DOI: 10.1111/dom.13413

Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):365-72.

Study D1693C00001 Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, or Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes. Doc ID-003629953

Study D1699C00001. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Doc ID-004108275.

HEERSPINK, H. J. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*: 383:1436-1446, Set./2020.

McMurray J JV, Docherty KF, Jhund PS. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of Medicine* 2020;382(10):972-973 CRA.

Solomon SD, McMurray J JV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine* 2022;387(12):1089-1098 CRA

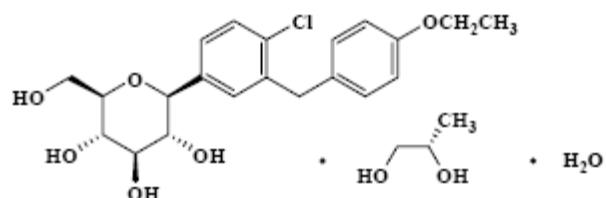
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Descrição

FORXIGA (dapagliflozina) é um inibidor potente, altamente seletivo e ativo por via oral, do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) renal humano, o principal transportador responsável pela reabsorção da glicose renal.

A dapagliflozina é descrita quimicamente como D-glucitol, 1,5-anidro-1-C-[4-cloro-3-[(4-ethoxifenil)metyl]fenil]-, (1S)-, conjugado a (2S)-1,2-propanodiol, hidrato (1:1:1). A fórmula empírica é C₂₁H₂₅ClO₆ • C₃H₈O₂ • H₂O e o peso molecular é 502,98. A fórmula estrutural é:



Mecanismo de Ação

A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus e promove benefícios cardiovasculares. FORXIGA é disponibilizado para uso por via oral e requer administração uma vez ao dia.

A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. A dapagliflozina, portanto, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o qual aumenta a retroalimentação no túbulo glomerular e reduz a pressão intraglomerular. Este efeito combinado com a diurese osmótica leva a uma redução na sobrecarga de volume, redução na pressão sanguínea e menor pré-carga e pós-carga, o que pode ter efeito benéfico na remodelação cardíaca e na função diastólica, além de preservar a função renal. Outros efeitos incluem um aumento do hematócrito e redução de peso.

Os benefícios cardiovasculares da dapagliflozina vão além do efeito da diminuição da glicemia sanguínea, e não são limitados a pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico, podem ser mecanismos subjacentes dos efeitos positivos da dapagliflozina no sistema cardio-renal.

A dapagliflozina melhora tanto os níveis de glicose em jejum como pós-prandiais por redução da reabsorção da glicose renal levando a excreção urinária do excesso de glicose. Essa excreção de glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, continua ao longo do intervalo de 24 horas entre doses e se mantém ao longo de todo o tratamento. A quantidade de glicose removida pelo rim por esse mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular (TFG). Assim, em sujeitos com glicose sanguínea normal e/ou um baixo nível de TFG, a dapagliflozina apresenta baixa propensão para causar hipoglicemia, já que a quantidade de glicose filtrada é pequena e pode ser reabsorvida pelos transportadores SGLT1 e SGLT2 desbloqueados. A dapagliflozina não prejudica a produção normal endógena de glicose em resposta à hipoglicemia. A dapagliflozina age independentemente da secreção e da ação da insulina. Ao longo do tempo, a melhoria na função das células beta (HOMA-2) tem sido observada em estudos clínicos com dapagliflozina.

A maior parte da redução de peso é devida à perda de gordura corporal, incluindo gordura visceral, e não de tecido magro ou perda de fluidos, conforme demonstrado pela DXA e RNM.

SGLT2 é expresso seletivamente nos rins. A dapagliflozina não inibe outros transportadores importantes de glicose no que diz respeito ao transporte de glicose para os tecidos periféricos e é maior que 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador no intestino para absorção de glicose.

Farmacodinâmica

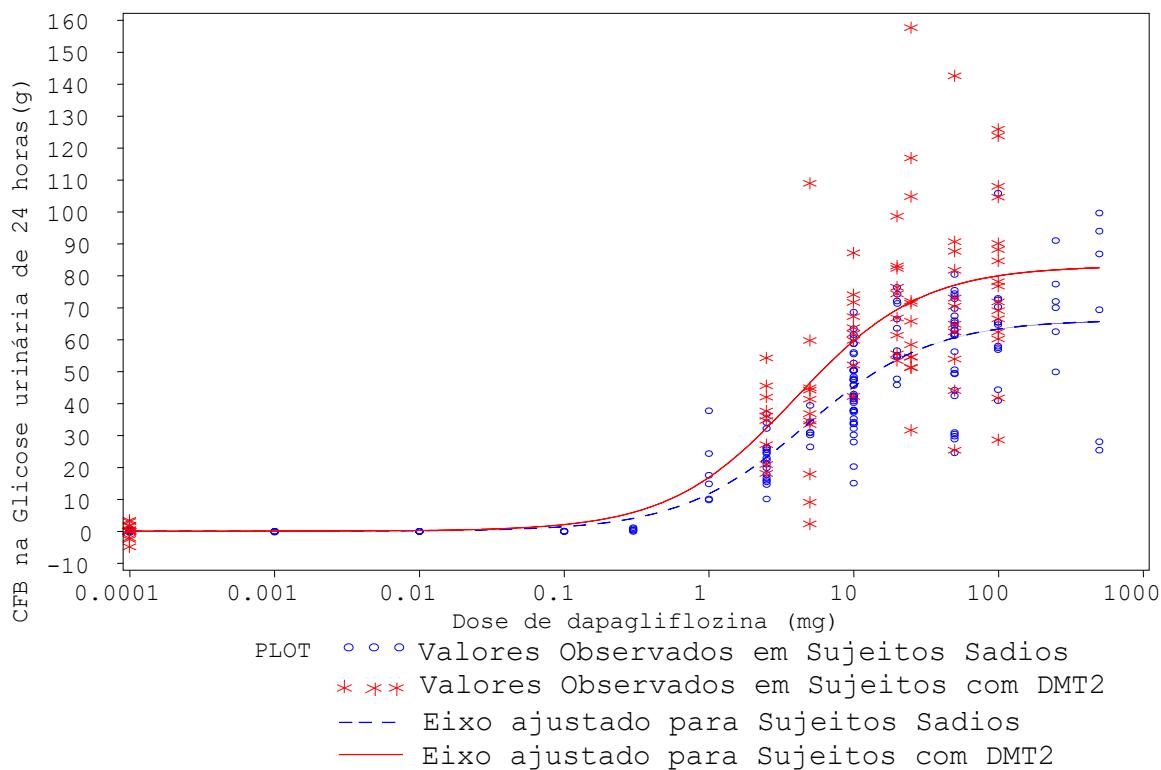
Geral

Foram observadas elevações na quantidade de glicose excretada na urina em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 após a administração da dapagliflozina (Figura 27). Aproximadamente 70 g de glicose foi excretada na urina por dia (correspondendo a 280 kcal/dia) com uma dose de 10 mg/dia de dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 por 12 semanas. Esta taxa de eliminação de glicose chegou à máxima excreção observada com 20 mg/dia de dapagliflozina. Foram observadas evidências de excreção prolongada de glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que receberam dapagliflozina 10 mg/dia por até 2 anos.

Essa excreção urinária de glicose com dapagliflozina também resulta em diurese osmótica e aumentos no volume urinário. Volume urinário aumentado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com FORXIGA 10 mg ainda estava presente em 12 semanas e chegou a aproximadamente 375 mL/dia. O aumento no volume urinário foi associado a um aumento pequeno e transitório na excreção urinária de sódio não associado com alterações nas concentrações séricas de sódio.

A excreção urinária de ácido úrico também aumentou transitoriamente (por 3-7 dias) e foi acompanhada por uma redução na concentração de ácido úrico sérico. Em 24 semanas, as reduções nas concentrações séricas de ácido úrico variaram de 0,33 mg/dL a 0,87 mg/dL.

Figura 27: Gráfico de dispersão e eixo ajustado da alteração em relação ao basal da quantidade de glicose urinária em 24 horas vs dose de dapagliflozina em indivíduos sadios e indivíduos com DMT2 (Plotagem semi-logarítmica)



Eletrofisiologia cardíaca

A dapagliflozina não foi associada ao prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc em doses diárias de até 150 mg (15 vezes a dose recomendada) em um estudo com sujeitos sadios. Além disso, não foi observado efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTc após doses únicas de até 500 mg (50 vezes a dose recomendada) de dapagliflozina em indivíduos sadios.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A dapagliflozina é rapidamente bem absorvida após a administração oral e pode ser administrada na presença ou ausência de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas de dapagliflozina (C_{max}) são usualmente alcançadas dentro de 2 horas após a administração em jejum. Os valores de C_{max} e área sob a curva (AUC) aumentaram em proporção direta ao incremento na dose de dapagliflozina. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após a administração da dose de 10 mg é de 78%. Os alimentos possuem efeitos relativamente

modestos sobre a farmacocinética da dapagliflozina em sujeitos sadios. A administração com refeições ricas em gordura reduz a C_{max} da dapagliflozina em até 50% e prolonga o T_{max} em aproximadamente 1 hora, mas não altera a AUC em comparação com a administração em jejum. Essas alterações não são consideradas clinicamente significativas.

Distribuição

Aproximadamente 91% de dapagliflozina liga-se a proteínas. A ligação proteica não é alterada em vários estados patológicos (por exemplo, insuficiência renal ou hepática).

Metabolismo

A dapagliflozina é um glicosídeo ligado a carbono, significando que o componente aglicona é ligado à glicose por uma ligação carbono-carbono, conferindo, assim, estabilidade contra a enzima glicosidase. A meia-vida plasmática terminal média ($t_{1/2}$) para a dapagliflozina é de 12,9 horas após uma dose oral única de dapagliflozina 10 mg a indivíduos sadios. A dapagliflozina é extensamente metabolizada, primariamente para liberar dapagliflozina 3-O-glicuronídeo que é um metabólito inativo. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo foi responsável por 61% de uma dose de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozina e é o componente predominante relacionado à droga no plasma humano, correspondendo por 42% [com base na AUC (0-12 h)] da radioatividade plasmática total, similar à contribuição de 39% pela droga-mãe. Com base na AUC, nenhum outro metabólito representa radioatividade total no plasma > 5%. Nenhum outro metabólito correspondeu por mais que 5% da radioatividade plasmática total em nenhuma das medidas avaliadas. A dapagliflozina 3-O-glicuronídeo ou outros metabólitos não contribuem com os efeitos redutores de glicemia. A formação de dapagliflozina 3-O-glicuronídeo é mediada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e nos rins, e o metabolismo mediado pela CYP é uma via de depuração pouco representativa em seres humanos.

Eliminação

A dapagliflozina e os metabólitos relacionados são eliminados primariamente via excreção urinária, dos quais menos de 2% são dapagliflozina inalterada. Após a administração de uma dose de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozina, 96% é recuperado, 75% na urina e 21% nas fezes. Nas fezes, aproximadamente 15% da dose é excretada na forma de droga inalterada.

Populações Especiais

Com base nas análises farmacocinéticas, não são recomendados ajustes de dose para insuficiência renal leve, moderada e severa; insuficiência hepática leve, moderada ou grave; idade, sexo, raça e peso corporal.

Insuficiência renal

Em estado de equilíbrio (20 mg de dapagliflozina uma vez ao dia por 7 dias), pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal leve, moderada ou grave (de acordo com a determinação pela depuração do iohexol) apresentaram exposições sistêmicas médias à dapagliflozina 32%, 60% e 87% mais altas, respectivamente, do que os pacientes com diabetes tipo 2 e função renal normal. Com dapagliflozina na dose de 20 mg uma vez ao dia, a exposição sistêmica mais alta à dapagliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal não resultou em uma depuração de glicose ou excreção de glicose proporcionalmente mais alta em 24 horas. A depuração renal de glicose e excreção de glicose em 24 horas foram mais baixas em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave do que em pacientes com função renal normal e insuficiência renal leve. A excreção urinária de glicose em 24 h em estado de equilíbrio foi altamente dependente da função renal e 85, 52, 18 e 11 g de glicose/dia foram excretados pelos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e função renal normal ou insuficiência renal leve, moderada ou grave, respectivamente. Não se observaram diferenças na ligação proteica da dapagliflozina entre os grupos de insuficiência renal ou em comparação a sujeitos sadios. O impacto da hemodiálise sobre a exposição à dapagliflozina não é conhecido. O efeito da redução da função renal na exposição sistêmica foi avaliado em um modelo farmacocinético populacional. Consistente com os resultados previos, o modelo previu que a AUC seria maior em pacientes com doença renal crônica quando comparado aos pacientes com função renal normal, e não foi significativamente diferente em pacientes com doença renal crônica com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes não diabéticos.

Insuficiência hepática

Para as recomendações de dose a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave ver item Posologia. Um estudo de farmacologia clínica de dose única (10 mg) de dapagliflozina foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh classes A, B e C, respectivamente) e controles sadios correspondentes para comparação das características farmacocinéticas da dapagliflozina entre essas populações. Não se observaram diferenças na ligação proteica da dapagliflozina entre pacientes com insuficiência hepática em comparação a pacientes sadios. Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, C_{max} e ASC médios da dapagliflozina foram até 12% e 36% mais altas, respectivamente, em comparação aos pacientes sadios controle correspondentes. Essas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas e não é proposto ajuste de dose da dapagliflozina de dose usual de 10 mg uma vez ao dia para essas populações. Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C), C_{max} e ASC

médios da dapagliflozina foram até 40% e 67% mais altas do que os controles sadios correspondentes, respectivamente. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática grave. Entretanto, o risco-benefício para o uso de dapagliflozina em pacientes com insuficiência hepática grave deve ser avaliado individualmente, uma vez que a segurança e a eficácia da dapagliflozina não foram estudadas especificamente nessa população.

Idosos

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base na idade. O efeito da idade (jovens: ≥ 18 a < 40 anos [n=105] e idosos: ≥ 65 anos [n=224]) foi avaliado como uma covariável em um modelo de farmacocinética populacional e comparado a pacientes com ≥ 40 a < 65 anos utilizando-se dados de estudos com indivíduos sadios e pacientes. A exposição sistêmica média à dapagliflozina (ASC) em pacientes jovens foi estimada como sendo 10,4% mais baixa que no grupo de referência [IC 90%: 87,9, 92.2%] e 25% mais alta em pacientes idosos em comparação com o grupo de referência [IC 90%: 123, 129%]. Essas diferenças na exposição sistêmica não foram consideradas clinicamente significativas.

Pediatria e adolescência

A farmacocinética na população pediátrica e adolescente não foi estudada.

Sexo

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base no sexo do paciente. O sexo do paciente foi avaliado como uma co-variável em um modelo farmacocinético populacional utilizando-se dados de indivíduos sadios e estudos em pacientes. A AUC média da dapagliflozina em mulheres (n=619) foi estimada como sendo 22% mais alta do que em homens (n=634) [IC 90%: 117,124].

Raça

Não é recomendado ajuste na dose de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia com base na raça. A raça (branca, negra ou asiática) foi avaliada como uma co-variável em um modelo de farmacocinética populacional utilizando-se dados de estudos com indivíduos sadios e com pacientes. As diferenças nas exposições sistêmicas entre essas raças foram pequenas. Em comparação com brancos (n=1147), indivíduos asiáticos (n=47) não mostraram diferenças na média estimada de exposições sistêmicas a dapagliflozina [faixa IC 90%; 3,7% inferior, 1% superior]. Em comparação com brancos, indivíduos negros (n=43) apresentaram média estimada de exposições sistêmicas 4,9% mais baixas [faixa IC 90%; 7,7% inferior, 3,7% inferior].

Peso Corporal

Não são recomendados ajustes na dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus ou em pacientes não diabéticos com base no peso.

Em uma análise de farmacocinética populacional utilizando dados de estudos com indivíduos sadios e com pacientes, as exposições sistêmicas em indivíduos com alto peso corporal (≥ 120 kg, n=91) foram estimadas em 78,3% [IC 90%; 78,2%, 83,2%] daqueles dos indivíduos de referência com peso corporal entre 75 e 100 kg. Esta diferença é considerada pequena e, portanto, não é recomendado ajuste de dose para a dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com alto peso corporal (≥ 120 kg).

Indivíduos com baixo peso corporal (<50 kg) não foram bem representados nos estudos com indivíduos sadios e com pacientes usados na análise farmacocinética populacional. Portanto, as exposições sistêmicas à dapagliflozina foram simuladas com um grande número de indivíduos. As exposições sistêmicas médias simuladas em indivíduos com baixo peso corporal foram estimadas como sendo 29% mais altas do que em indivíduos com o peso corporal do grupo de referência. Esta diferença é considerada pequena e com base nesses achados, não se recomenda ajuste de dose para a dose proposta de 10 mg de dapagliflozina uma vez ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com baixo peso corporal (<50 kg).

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese, Mutagênese e Redução da Fertilidade

A dapagliflozina não induziu tumores em camundongos ou ratos em qualquer das doses avaliadas em estudos de carcinogenicidade de 2 anos. As doses orais a camundongos consistiram de 5, 15 e 40 mg/kg/dia em machos e 2, 10 e 20 mg/kg/dia em fêmeas e as doses orais em ratos foram 0,5, 2 e 10 mg/kg/dia tanto para machos como para fêmeas. As doses mais altas avaliadas em camundongos foram equivalentes a ASC de exposições múltiplas de aproximadamente 72 vezes (machos) e 105 vezes (fêmeas) a ASC em humanos na dose máxima recomendada para humanos (MRHD - sigla em inglês) de 10 mg por dia. Em ratos, as exposições da ASC foram aproximadamente 131 vezes (machos) e 186 vezes (fêmeas) a ASC humana na MRHD.

A dapagliflozina foi negativa no ensaio de mutagenicidade de Ames e foi positiva em um ensaio *in vitro* de clastogenicidade, mas apenas na presença de ativação S9 e em concentrações ≥ 100 μ g/mL. É importante ressaltar que a dapagliflozina foi negativa para clastogenicidade *in vivo* em uma série de estudos avaliando micronúcleos ou reparo de DNA em ratos em exposições múltiplas mais que 2100 vezes a exposição humana na MRHD. Esses estudos, juntamente com a ausência de achados tumorais nos estudos de carcinogenicidade

em ratos e camundongos, dão suporte à afirmação de que a dapagliflozina não representa risco genotóxico a seres humanos.

Mudanças de transcrição de genes relacionados à dapagliflozina foram avaliadas nos rins, fígado, tecido adiposo, músculo esquelético de ratos ZDF (do inglês, Zucker Diabetic Fatty) tratados diariamente com dapagliflozina durante 5 semanas. Estes órgãos foram especificamente selecionados visto que representam os órgãos-alvo no tratamento da diabetes. Não houve evidência de que a dapagliflozina causa alterações na transcrição que são preditivos de promotores de tumor.

A dapagliflozina e seu principal metabólito humano (3-O-glucuronida) não aumentaram o crescimento in vitro de seis linhas celulares humanas de carcinomas de células transicionais (TCC, da sigla em inglês) de bexiga urinária em concentrações $\geq 100 \times C_{max}$ humano no MRHD. Em um estudo de xenoxerto, a administração diária da dapagliflozina em camundongos nus machos e fêmeas implantados com tumores de TCC humanos não apresentou aumento significativo no tamanho dos tumores em até $75 \times$ e até $0,9 \times$ de exposição clínica no MRHD para dapagliflozina e seu metabólito 3-O-glucuronida, respectivamente. Estes estudos fornecem evidências de que dapagliflozina e seu principal metabólito humano não aumentam o crescimento de tumor da bexiga urinária.

Em um estudo de fenotipagem de 15 meses, não havia nenhuma evidência de qualquer diferença na sobrevivência, peso corporal, parâmetros de patologia clínica ou achados histopatológicos entre camundongos SGLT2 KO e seus homólogos do tipo selvagem (WT). Camundongos SGLT2 KO tiveram glicosúria, ao contrário dos camundongos WT. Apesar de um tempo de vida de glicosúria, não houve evidência de qualquer alteração da função renal ou de alterações proliferativas observadas nos rins ou bexigas urinárias dos camundongos SGLT2 KO. Estes dados sugerem fortemente que níveis elevados de glicose urinária não provocam tumores do trato urinário ou aceleram a patologia do trato urinário relacionada à idade.

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos foram administradas doses de 15, 75 ou 300/210 mg/kg/dia de dapagliflozina em machos (a dose de 300 mg/kg/dia foi reduzida para 210 mg/kg/dia após 4 dias) e doses de 3, 15 ou 75 mg/kg/dia foram administradas a fêmeas. A dapagliflozina não teve efeitos sobre o acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embrionário inicial em machos e fêmeas tratados com qualquer das doses testadas (em exposições múltiplas ≤ 1708 vezes e 998 vezes a MRHD em machos e fêmeas, respectivamente). Entretanto, na dose de 300/210 mg/kg/dia, os pesos das vesículas seminais e do epidídimos foram reduzidos, a motilidade espermática e a contagem de esperma foram reduzidos e se observou baixos números de esperma morfológicamente anormal.

Teratogenicidade e prejuízo do desenvolvimento precoce

Administração direta de dapagliflozina aos ratos jovens desmamados e exposição indireta no final da gravidez e lactação (período correspondente ao segundo e terceiro trimestre de gestação no que diz respeito à maturação renal humana) está associada ao aumento da incidência e/ou gravidade da dilatação renal pélvica e tubular na progênie.

Em um estudo de toxicidade juvenil, quando a dapagliflozina foi administrada diretamente em ratos jovens desde o dia 21 pós-natal (DPN) até o DPN 90 em doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/dia, foram relatadas dilatações renal pélvica e tubulares em todas as doses. Exposições de filhotes à menor dose testada foram ≥ 15 vezes o MRHD. Estes resultados foram associados com aumentos dose-dependentes no peso dos rins e ampliação macroscópica dos rins observada em todas as doses. As dilatações renal pélvica e tubular observadas em animais jovens não reverteram totalmente dentro do período de recuperação de aproximadamente 1 mês.

Em um estudo separado de desenvolvimento pré e pós-natal, as ratas prenhas foram tratadas desde o sexto dia de gestação (DG) até o DPN 21 (também com 1, 15 ou 75 mg/kg/dia), e os filhotes foram indiretamente expostos no útero e durante a lactação. Um estudo satélite foi conduzido para avaliar as exposições da dapagliflozina no leite e filhotes. Aumento da incidência ou gravidade da dilatação da pélvica renal foi novamente observado na prole adulta de fêmeas tratadas, embora apenas com 75 mg/kg/dia (exposições associadas das fêmeas e filhotes à dapagliflozina foram 1415 vezes e 137 vezes, respectivamente, os valores humanos de MRHD). Desenvolvimento adicional de toxicidade foi limitado a reduções dose-dependentes nos pesos corporais dos filhotes e observados apenas em doses ≥ 15 mg/kg/dia (associados com exposições aos filhotes que são ≥ 29 vezes os valores humanos na MRHD). A toxicidade materna foi evidente apenas na dose de 75 mg/kg/dia, e limitada a uma redução transitória do peso corporal e consumo de alimentos no início dose. O nível sem efeitos adversos (NOAEL) para toxicidade no desenvolvimento, 1 mg/kg/dia, está associado a uma exposição materna sistêmica múltipla, que é aproximadamente 19 vezes o valor humano de MRHD.

Em estudos adicionais de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos e coelhos, dapagliflozina foi administrada por intervalos coincidentes com os períodos principais de organogênese em cada espécie. Não foi observada toxicidade materna nem de desenvolvimento em coelhos, em qualquer dose testada (20, 60 ou 180 mg/kg/dia). A dose de 180 mg/kg/dia está associada a uma exposição sistêmica múltipla de aproximadamente 1191 vezes o MRHD. Em ratos, a dapagliflozina não foi embriofetal ou teratogênica nas doses de até 75 mg/kg/dia (1441 vezes o MRHD). Doses ≥ 150 mg/kg/dia (≥ 2344 vezes os valores humanos de MRHD) foram associados com toxicidade materna e de desenvolvimento. Toxicidade materna, incluiu a mortalidade, sinais clínicos adversos e decréscimo no peso corporal e consumo de alimentos. Toxicidade de desenvolvimento consistiu em aumento de letalidade embrio-fetal, aumento da incidência de malformações fetais e alterações esqueléticas, e redução do peso corporal do feto. As malformações incluíram uma incidência baixa de

malformações de grandes vasos, costelas e vértebras fundidas e manúbrio e esterno duplicados. As variações foram primariamente ossificações reduzidas.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

A maior parte dos efeitos observados nos estudos pivotais de toxicidade de doses repetidas, tanto em ratos como em cães, foram considerados secundários às elevações farmacologicamente mediadas na glicose urinária e incluíram redução e/ou aumento dos pesos corporais, aumento do consumo de alimentos e aumentos nos volumes urinários devido à diurese osmótica. A dapagliflozina foi bem tolerada quando administrada por via oral a ratos por até 6 meses em doses ≤ 25 mg/kg/dia (≥ 346 vezes as exposições na MRHD) e em cães por até 12 meses em doses ≤ 120 mg/kg/dia (≥ 3200 vezes as exposições humanas na MRHD). Ainda, estudos de dose única com dapagliflozina indicaram que o metabólito da dapagliflozina 3-O-glicuronídeo teria sido formado nos estudos de toxicidade, tanto de ratos como de cães, em níveis de exposição (ASC) aproximadamente iguais ou maiores que as exposições previstas em seres humanos à dapagliflozina 3-O-glucuronídeo após a administração de dapagliflozina na MRHD. Em ratos, o achado de toxicidade não clínica mais importante de aumento da mineralização trabecular óssea e tecidual (associada a um aumento do cálcio sérico), foi apenas observado em exposições múltiplas elevadas (≥ 2100 vezes com base nas exposições humanas na MRHD). Apesar de serem atingidas em múltiplas exposições ≥ 3200 vezes a exposição humana na MRHD, não foram identificadas toxicidades dose-limitantes ou de órgão alvo no estudo de 12 meses em cães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FORXIGA é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em pacientes com insuficiência renal

Há poucos dados sobre o tratamento inicial de FORXIGA em pacientes com TFGe < 25 mL/min/1,73m².

Os resultados do estudo da dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica (DAPA-CKD) incluíram pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes não diabéticos, com TFGe ≥ 25 e ≤ 75 mL/min/1,73m². Durante o estudo, o tratamento foi continuado mesmo com a queda da TFGe a níveis menores que 25 mL/min/1,73m².

A eficácia da dapagliflozina na redução da glicose é dependente da função renal, e é reduzida em pacientes cuja TFG_e é <45 mL/min/1,73m² (vide seção 8. POSOLOGIA)

Cetoacidose em pacientes com diabetes mellitus

Fatores predisponentes para cetoacidose incluem comprometimento significativo da função da célula beta resultante de perturbações pancreáticas (por exemplo, diabete tipo 1, história de pancreatite ou cirurgia de pâncreas), a redução da dose de insulina, redução da ingestão calórica ou aumento das necessidades de insulina devido a infecções, doença ou cirurgia ou abuso de álcool. FORXIGA deve ser usado com precaução nestes pacientes.

Os pacientes tratados com FORXIGA que apresentam sinais e sintomas compatíveis com cetoacidose, incluindo náuseas, vômito, dor abdominal, mal-estar e falta de ar, devem ser avaliados para cetoacidose, mesmo se os níveis de glicose no sangue estiverem abaixo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se houver suspeita de cetoacidose, a suspensão temporária ou interrupção do FORXIGA deve ser considerada e o paciente deve ser prontamente avaliado.

Houve relatos de cetoacidose, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 tomando FORXIGA e outros inibidores de SGLT2. FORXIGA não é indicado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.

Fasciíte necrosante do períneo (Gangrena de Fournier)

Casos muito raros, mas potencialmente fatais, de fasciíte necrosante ou gangrena de Fournier foram relatados no período pós-comercialização. Se ocorrerem sintomas como sensibilidade, vermelhidão ou inchaço na área genital, acompanhados de febre e mal-estar, deve-se interromper imediatamente o uso do medicamento (ver seção Experiência pós-comercialização no item Reações Adversas).

Uso com medicações conhecidas por causar hipoglicemia

Insulina e seus secretagogos, tais como sulfonilureias, causam hipoglicemia. Portanto, uma dose menor de insulina ou de secretagogos de insulina pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia quando usada em combinação com FORXIGA (ver item Reações Adversas).



Gravidez

FORXIGA não deve ser usado no segundo e terceiro trimestres de gravidez. No período correspondente ao segundo e terceiro trimestres da gravidez no que diz respeito à maturação renal humana, a exposição materna à dapagliflozina em estudos com ratos foi associada à maior incidência e/ou gravidade de dilatações renais pélvicas e tubulares na progênie (ver item Dados de Segurança Pré-Clínica na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Em estudos convencionais de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, a dapagliflozina foi administrada em intervalos coincidentes com o período do primeiro trimestre da organogênese não renal em seres humanos. Não foram observadas toxicidades de desenvolvimento em coelhos com nenhuma das doses testadas (1191 vezes a dose máxima recomendada a humanos [MRHD]). Em ratos, a dapagliflozina não foi nem embrio-letal nem teratogênica ($1441\times$ a MRHD) na ausência de toxicidade materna.

Não existem estudos adequados e bem controlados de FORXIGA em mulheres grávidas. Quando a gravidez for detectada, FORXIGA deve ser descontinuado.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Lactação

FORXIGA não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando. Estudos em ratos mostraram excreção de FORXIGA no leite. A exposição direta e indireta a FORXIGA em ratos juvenis e durante as fases tardias da gravidez são associadas com aumento na incidência e/ou gravidade de dilatações renais pélvicas e tubulares na progênie, apesar das consequências funcionais de longo prazo desses efeitos serem desconhecidas. Esses períodos de exposição coincidem com uma janela crítica de maturação renal em ratos. Como a maturação funcional dos rins em humanos continua nos 2 primeiros anos de vida, as dilatações pélvicas e tubulares renais associadas à FORXIGA observadas em ratos juvenis poderiam constituir potencial risco para a maturação renal humana durante os primeiros 2 anos de vida. Ainda, os efeitos negativos sobre o ganho de peso corporal associados com a exposição lactacional em ratos jovens sugerem que FORXIGA deve ser evitado durante os primeiros 2 anos de vida (ver item Dados de Segurança Pré-Clínica).

Não se sabe se FORXIGA e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano.



Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de FORXIGA em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Não são recomendadas alterações de dose de FORXIGA com base na idade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo de dapagliflozina é mediado principalmente pela UGT1A9-dependente da conjugação glicuronídeo. O principal metabolito, dapagliflozina 3-O-glucuronídeo, não é um inibidor SGLT2.

Em estudos in vitro, dapagliflozina e dapagliflozina 3-O-glucuronídeo não inibiram as CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, nem induziram as CYP1A2, 2B6 ou 3A4. Portanto, não se espera que dapagliflozina altere a depuração metabólica de medicamentos coadministrados que são metabolizados por essas enzimas e medicamentos que inibem ou reduzem essas enzimas não devem alterar a depuração metabólica da dapagliflozina. A dapagliflozina é um substrato fraco do transportador ativo de P-glicoproteína (P-gp) e dapagliflozina 3-O-glucuronídeo é um substrato para o transportador ativo OAT3. A dapagliflozina ou dapagliflozina 3-O-glucuronídeo não inibiram significativamente os transportadores ativos P-gp, OCT2, OAT1 ou OAT3. No geral, é improvável que dapagliflozina afete a farmacocinética de medicações administradas concomitantemente que sejam substratos para P-gp, OCT2, OAT1, ou OAT3.

Efeitos de outras drogas sobre a dapagliflozina

Em estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis, utilizando principalmente uma dose única, a farmacocinética da dapagliflozina não foi alterada pela metformina (um substrato hOCT-1 e hOCT-2), pioglitazona (um substrato do CYP2C8 [maior] e CYP3A4 [menor]), sitagliptina (um substrato de hOAT-3 e substrato da glicoproteína-P), glimepirida (um substrato do CYP2C9), voglibose (um inibidor da α -glucosidase), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartan ou simvastatina (um substrato da CYP3A4). Portanto, não seria de esperar uma interação significativa da dapagliflozina com outros substratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e outro inibidor da α -glucosidase.

Após a administração concomitante de dapagliflozina com rifampicina (um indutor de vários transportadores ativos e enzimas de metabolização de drogas) ou ácido mefenâmico (um inibidor do UGT1A9), uma redução de 22% e um aumento de 51%, respectivamente, na exposição sistêmica de dapagliflozina foi observada, mas com nenhum efeito clinicamente significativo na excreção urinária de glicose de 24 horas em ambos os casos.

A co-administração de dapagliflozina e bumetanida não alterou significativamente o efeito farmacodinâmico da dapagliflozina para aumentar a excreção urinária de glicose em indivíduos saudáveis.

Efeitos da dapagliflozina sobre outras drogas

O uso concomitante de dapagliflozina e lítio pode levar a uma redução nas concentrações séricas de lítio devido a um possível aumento da depuração urinária de lítio. A dose de lítio pode precisar de ajuste.

Em estudos de interação conduzidos em indivíduos sadios, utilizando principalmente o desenho de dose única, a dapagliflozina não alterou significativamente a farmacocinética da metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartana, simvastatina, digoxina (um substrato da gp-P) ou varfarina (a varfarina é um substrato do CYP2C). Portanto, a dapagliflozina não é um inibidor clínico significativo da via de transporte de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, gp-P e metabolismo mediado pelo CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4.

A co-administração de dapagliflozina e bumetanida não alterou significativamente as respostas farmacodinâmicas no estado estacionário (excreção urinária de sódio, volume urinário) à bumetanida em indivíduos saudáveis.

A dapagliflozina não afetou a atividade anticoagulante da varfarina, medida pelo tempo de protrombina (International Normalised Ratio [INR]).

Outras interações

Os efeitos da dieta, tabagismo, produtos à base de plantas e uso de álcool sobre a farmacocinética da dapagliflozina não foram especificamente estudados.



Interferência com ensaio 1,5-anidroglucitol (1,5 AG)

Monitoramento do controle glicêmico com ensaio de 1,5-AG não é recomendado visto que medições de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico em pacientes que tomam inibidores de SGLT2. Recomenda-se o uso de métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos revestidos de FORXIGA 5 mg são amarelos, biconvexos, redondos, com “5” gravado de um lado e “1427” do outro lado.

Os comprimidos revestidos de FORXIGA 10 mg são amarelos, biconvexos, em formato de losango, com “10” gravado de um lado e “1428” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Diabetes mellitus tipo 2

Monoterapia e terapia de combinação

A dose recomendada de FORXIGA é de 10 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia de combinação com metformina (com ou sem sulfoniluréia); tiazolidinedionas; sulfonilureias; inibidores da DPP4 (com ou sem metformina); ou insulina (com ou sem terapia antidiabética oral, terapia dupla com metformina e insulina ou terapia tripla com insulina incluindo metformina ou sulfonilureias).

Terapia de combinação inicial

As doses iniciais recomendadas de FORXIGA e metformina, quando usados como terapia de combinação inicial, é de FORXIGA 10 mg mais metformina 500 mg uma vez ao dia. Pacientes com controle glicêmico inadequado neste esquema posológico devem ter a dose de metformina aumentada de acordo com as práticas locais aprovadas.

Insuficiência cardíaca

A dose recomendada de FORXIGA é de 10 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

Nos estudos DAPA-HF e DELVIER, FORXIGA foi administrado em conjunto com outras terapias para insuficiência cardíaca (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Doença renal crônica

A dose recomendada de FORXIGA é de 10 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

No estudo DAPA-CKD, FORXIGA foi administrado em conjunto com outras terapias para doença renal crônica (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Populações Especiais

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose com base na função renal.

A eficácia de FORXIGA na redução da glicose é menor em pacientes com $\text{TFGe} < 45 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$ (ver itens Advertências e Precauções e Reações Adversas). Portanto, se a TFGe estiver abaixo de $45 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$, deve ser considerado tratamento adicional para redução da glicose em pacientes com diabetes mellitus.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose de FORXIGA em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (ver item Resultados de Eficácia).

Pacientes pediátricos e adolescentes

A segurança e eficácia de FORXIGA em pacientes pediátricos e adolescentes não foram estabelecidas.

Pacientes geriátricos

Não é necessário ajuste de dose de FORXIGA com base na idade do paciente (ver item Advertências e Precauções).

Pacientes mais velhos são mais propensos a ter insuficiência renal. As recomendações de função renal fornecidas para todos os pacientes também se aplicam a pacientes idosos (ver item Advertências e Precauções).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Para segurança e eficácia desta apresentação, FORXIGA não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência de estudos clínicos

O perfil de segurança da dapagliflozina foi avaliado em programas de desenvolvimento clínico para diabetes mellitus tipo 2, para insuficiência cardíaca e para doença renal crônica. Isto inclui mais de 15000 indivíduos tratados com dapagliflozina para diabetes tipo 2, mais de 5000 para insuficiência cardíaca e mais de 2000 para doença renal crônica. Para mais informações sobre os estudos clínicos, consulte o item Resultados de Eficácia.

A incidência de reações adversas foi determinada utilizando um conjunto pré-especificado de pacientes a partir de 13 estudos de curta duração (duração média de 22 semanas) controlados por placebo para diabetes tipo 2. Ao longo destes 13 estudos, 2360 doentes foram tratados uma vez por dia com FORXIGA 10 mg e 2295 foram tratados com placebo (em monoterapia ou em combinação com outras terapêuticas antidiabéticas).

Além disso, FORXIGA 5 mg foi avaliado em 12 estudos de curta duração, controlado por placebo, que incluiu 1145 pacientes tratados com FORXIGA 5 mg, (média de exposição = 22 semanas) e 1393 pacientes tratados com placebo (média de exposição = 21 semanas), tanto em monoterapia como em combinação com outras terapias anti-diabéticas.

No estudo de desfechos cardiovasculares (CV) dedicado a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DECLARE), 8574 pacientes receberam FORXIGA 10 mg e 8569 receberam placebo por um tempo médio de exposição de 48 meses. No total, houve 30623 pacientes-ano expostos ao FORXIGA.

Nos resultados do estudo da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (DAPA-HF), 2368 pacientes foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 2368 pacientes foram tratados com placebo por um tempo de exposição de 18 meses. A população incluiu pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes sem diabetes, além de pacientes com $\text{TFGe} \geq 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$. No estudo de desfecho cardiovascular da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($\text{FEVE} > 40\%$) (DELIVER), 3126 pacientes foram tratados com dapagliflozina 10 mg e 3127 pacientes foram tratados com placebo por um tempo médio de exposição de 27 meses. A população incluiu pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes sem diabetes, além de pacientes com $\text{TFGe} \geq 25 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$.

Nos resultados do estudo da dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica (DAPA-CKD), 2149 pacientes foram tratados com dapagliflozina 10 mg enquanto 2149 foram tratados com placebo, por um tempo mediano de exposição de 27 meses. A população do estudo incluiu pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e

pacientes não diabéticos, com $\text{TFGe} \geq 25$ e $\leq 75 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$. O tratamento foi continuado mesmo se a TFGe caísse a níveis menores que $25 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$.

No geral, o perfil de segurança da dapagliflozina foi consistente através das indicações estudadas. A cetoacidose diabética foi observada apenas em pacientes com diabetes mellitus.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas nos estudos clínicos controlados por placebo e na vigilância pós-comercialização. Nenhuma reação encontrada foi relacionada à dose. As reações adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e a classe de sistemas de órgãos (SOC). As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 15. Reações adversas em estudos clínicos controlados por placebo^a e experiência pós-comercialização

Classe de órgão do sistema	Muito comum	Comum*	Incomum**	Raro	Muito raro
Infecções e infestações		Vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas ^{a,b,c} Infecção do trato urinário ^{a,b,d}	Infecção fúngica **		Fasceíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier) ^{b,i}
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura			
Distúrbios gastrointestinais			Constipação** Boca seca**		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Dor nas costas*			
Distúrbios Urinários e Renais		Disúria Poliúria * ^f	Noctúria**		Nefrite tubulointersticial

Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia (quando usado com SU ou insulina) ^b		Depleção de volume ^{b,e} Sede**	Cetoacidos e diabética (quando usada no diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,k}	
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos		Irritação na pele ^j			Angioedema
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários			Prurido vulvovaginal ** Prurido genital**		
Investigações		Hematórito aumentado ^g Diminuição da depuração renal da creatinina durante o tratamento inicial ^{**,b} Dislipidemia ^h	Aumento da creatinina sanguínea durante o tratamento inicial ^{**,b} Uréia sanguínea aumentada** Diminuição do peso**		

^a A tabela mostra dados de até 24 semanas (curto prazo), independentemente do resgate glicêmico.

^b Consulte a subseção correspondente abaixo para obter informações adicionais.

^c Vulvovaginite, balanite e infecções genitais relacionadas incluem, por ex. os termos preferenciais predefinidos: infecção micótica vulvovaginal, infecção vaginal, balanite, infecção genital fúngica, candidíase vulvovaginal, vulvovaginite, balanite candida, candidíase genital, infecção genital, infecção genital masculina, infecção peniana, vulvite, vaginite bacteriana, abscesso vulvar.

^d Infecção do trato urinário inclui os seguintes termos preferidos, listados em ordem de frequência relatada: infecção do trato urinário, cistite, infecção do trato urinário por Escherichia, infecção do trato genitourinário, pielonefrite, trigonite, uretrite, infecção renal e prostatite.

^e A depleção de volume inclui, por ex. os termos preferenciais predefinidos: desidratação, hipovolemia, hipotensão.

^f Poliúria inclui os termos preferidos: polaquiúria, poliúria, aumento do débito urinário.

^g As alterações médias do hematórito em relação ao valor basal foram de 2,30% para dapagliflozina 10 mg versus -0,33% para placebo.

Valores de hematórito >55% foram relatados em 1,3% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg versus 0,4% dos indivíduos que receberam placebo.

^h A alteração percentual média em relação ao valor basal para dapagliflozina 10 mg versus placebo, respectivamente, foi: colesterol total 2,5% versus 0,0%; Colesterol HDL 6,0% versus 2,7%; Colesterol LDL 2,9% versus -1,0%; triglicerídeos -2,7% versus -0,7%.

ⁱ Consulte a seção 5. Aadvertências e precauções.

^j A reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização. A erupção cutânea inclui os seguintes termos preferidos, listados por ordem de frequência nos estudos clínicos: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea eritematosa. Em estudos clínicos controlados por placebo e ativo (dapagliflozina, N = 5.936, todos os controles, N = 3.403), a frequência de erupção cutânea foi semelhante para dapagliflozina (1,4%) e todos os controles (1,4%), respectivamente.

^k Relatado nos resultados do estudo de resultados cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (DECLARE). A frequência é baseada na taxa anual.

* Relatado em ≥ 2% dos indivíduos e ≥ 1% mais e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

** Relatado pelo investigador como possivelmente relacionado, provavelmente relacionado ou relacionado ao tratamento do estudo e relatado em ≥ 0,2% dos indivíduos e ≥ 0,1% mais e pelo menos mais 3 indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg em comparação com placebo.

Descrição das reações adversas

Infecções genitais

Eventos de infecções genitais foram relatados em 5,5% e 0,6% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, em 13 estudos de curta duração, controlados por placebo. Os eventos de infecções genitais relatados em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foram todos leves a moderados. A maioria dos eventos de infecção genital respondeu a um curso inicial de tratamento padronizado e raramente resultou em descontinuação do estudo (0,2% FORXIGA 10 mg vs. 0% placebo). Infecções foram mais frequentemente relatadas em mulheres (8,4% FORXIGA 10 mg vs. 1,2% placebo) do que em homens (3,4% FORXIGA 10 mg vs. 0,2% placebo). As infecções genitais relatadas mais frequentemente foram infecções micóticas vulvovaginais em mulheres e balanite em homens.

No estudo DECLARE, o número de pacientes com eventos adversos sérios (EAS) de infecções genitais foi reduzido e equilibrado: 2 (<0,1%) pacientes em cada um dos grupos FORXIGA e placebo.

No estudo DAPA-HF, nenhum paciente do grupo FORXIGA e um paciente do grupo placebo reportou EASs de infecções genitais. Sete pacientes (0,3%) do grupo FORXIGA e nenhum do grupo placebo apresentaram eventos adversos de infecções genitais que levaram à descontinuação do tratamento. No estudo DELIVER, um paciente (<0,1%) de cada um dos grupos do estudo reportou a reação adversa de infecção genital. Três pacientes (0,1%) do grupo FORXIGA e nenhum do grupo placebo apresentaram eventos adversos de infecções genitais que levaram à descontinuação do tratamento.

No estudo DAPA-CKD, foram relatados EAS de infecções genitais em 3 (0,1%) pacientes do grupo FORXIGA e em nenhum paciente do grupo placebo. Três pacientes (0,1%) do grupo FORXIGA descontinuaram o tratamento em decorrência de infecções genitais, nenhum paciente descontinuou o tratamento por este motivo no grupo placebo.

Fasceíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados casos de gangrena de Fournier pós-comercialização em pacientes tomando inibidores de SGLT2, incluindo dapagliflozina (consulte seção 5. Advertências e Precauções).

No estudo DECLARE com 17.160 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e um tempo de exposição mediano de 48 meses, foram notificados um total de 6 casos de gangrena de Fournier, um no grupo tratado com dapagliflozina e 5 no grupo placebo.

Hipoglicemia

A frequência da hipoglicemia dependeu do tipo de terapia de base utilizada nos estudos clínicos na diabetes mellitus.

Para estudos de dapagliflozina em monoterapia, como adição à metformina ou como adição à sitagliptina (com ou sem metformina), a frequência de episódios menores de hipoglicemia foi semelhante (< 5%) entre os grupos de tratamento, incluindo placebo até 102 semanas de tratamento. Em todos os estudos, eventos maiores de hipoglicemia foram incomuns e comparáveis entre os grupos tratados com dapagliflozina ou placebo. Estudos com terapias adjuvantes de sulfonilureia e insulina apresentaram taxas mais altas de hipoglicemia (consulte seção 6. Interação medicamentosa).

Num estudo de adição à glimepirida, nas semanas 24 e 48, foram notificados episódios menores de hipoglicemia com maior frequência no grupo tratado com dapagliflozina 10 mg mais glimepirida (6,0% e 7,9%, respectivamente) do que no grupo placebo mais glimepirida (2,1% e 2,1%, respectivamente).

Num estudo de adição à insulina, foram notificados episódios maiores de hipoglicemia em 0,5% e 1,0% dos indivíduos tratados com dapagliflozina 10 mg mais insulina nas semanas 24 e 104, respectivamente, e em 0,5% dos indivíduos tratados com placebo mais insulina nas semanas 24 e 104. Nas semanas 24 e 104, foram relatados episódios menores de hipoglicemia, respectivamente, em 40,3% e 53,1% dos indivíduos que receberam dapagliflozina 10 mg mais insulina e em 34,0% e 41,6% dos indivíduos que receberam placebo mais insulina.

Num estudo de associação à metformina e sulfonilureia, até 24 semanas, não foram notificados episódios maiores de hipoglicemia. Foram notificados episódios menores de hipoglicemia em 12,8% dos indivíduos que receberam 10 mg de dapagliflozina mais metformina e sulfonilureia e em 3,7% dos indivíduos que receberam placebo mais metformina e sulfonilureia.

No estudo DECLARE, não foi observado risco aumentado de hipoglicemia grave com a terapia com dapagliflozina em comparação com o placebo. Foram notificados eventos maiores de hipoglicemia em 58 (0,7%) pacientes tratados com dapagliflozina e 83 (1,0%) pacientes tratados com placebo.

No estudo DAPA-HF, foram notificados eventos maiores de hipoglicemia em 4 (0,2%) pacientes em ambos os grupos de tratamento com dapagliflozina e placebo. No estudo DELIVER, foram notificados eventos maiores de hipoglicemia em 6 (0,2%) pacientes no grupo dapagliflozina e 7 (0,2%) no grupo placebo. Eventos maiores de hipoglicemia foram observados apenas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

No estudo DAPA-CKD, foram notificados eventos maiores de hipoglicemia em 14 (0,7%) pacientes no grupo dapagliflozina e 28 (1,3%) pacientes no grupo placebo e observados apenas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Depleção do volume

Em 13 estudos de segurança, foram notificadas reações sugestivas de depleção de volume (incluindo notificações de desidratação, hipovolemia ou hipotensão) em 1,1% e 0,7% dos indivíduos que receberam 10 mg de dapagliflozina e placebo, respectivamente; ocorreram reações graves em < 0,2% dos indivíduos de forma equilibrada entre o grupo de dapagliflozina 10 mg e o do placebo (vide seção 5. Advertências e Precauções).

No estudo DECLARE, o número de pacientes com eventos sugestivos de depleção de volume foi equilibrado entre os grupos de tratamento: 213 (2,5%) e 207 (2,4%) nos grupos de dapagliflozina e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves foram relatados em 81 (0,9%) e 70 (0,8%) no grupo dapagliflozina e placebo, respectivamente. Os eventos foram geralmente equilibrados entre os grupos de tratamento em subgrupos de idade, uso de diuréticos, pressão arterial e uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA)/bloqueadores dos receptores tipo 1 da angiotensina II (BRA). Em pacientes com TFGe < 60 mL/min/1,73 m² no início do estudo, ocorreram 19 eventos adversos graves sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina e 13 eventos no grupo placebo.

No estudo DAPA-HF, o número de pacientes com eventos sugestivos de depleção de volume foi de 170 (7,2%) no grupo dapagliflozina e 153 (6,5%) no grupo placebo. Houve menos pacientes com eventos graves com sintomas sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina (23 [1,0%]) em comparação com o grupo placebo (38 [1,6%]). Os resultados foram semelhantes, independentemente da presença de diabetes no início do estudo e da TFGé no início do estudo. No estudo DELIVER, o número de pacientes com eventos graves e sintomas sugestivos de depleção de volume foi de 35 (1,1%) no grupo dapagliflozina e 31 (1,0%) no grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, o número de pacientes com eventos sugestivos de depleção de volume foi de 120 (5,6%) no grupo dapagliflozina e 84 (3,9%) no grupo placebo. Houve 16 (0,7%) pacientes com eventos graves e sintomas sugestivos de depleção de volume no grupo dapagliflozina e 15 (0,7%) pacientes no grupo placebo.

Infecções do trato urinário

Eventos de infecções do trato urinário (ITU) foram relatados em 4,7% e 3,5% dos pacientes que receberam FORXIGA 10 mg e placebo, respectivamente, nos 13 estudos de curto-prazo, controlado por placebo. A maioria dos eventos de infecção de trato urinário relatados em pacientes tratados com FORXIGA 10 mg foram leves a moderados. A maioria dos pacientes respondeu a um curso inicial de tratamento padronizado e infecções do trato urinário raramente provocaram descontinuação do estudo (0,2% FORXIGA 10 mg vs. 0,1% placebo). Infecções foram relatadas mais frequentemente em mulheres (8,5% FORXIGA 10 mg vs. 6,7% placebo) do que em homens (1,8% FORXIGA 10 mg vs. 1,3% placebo) (ver Advertências e Precauções).

No estudo DECLARE houve menos pacientes com EASs de ITU no grupo FORXIGA em comparação com o grupo placebo: 79 (0,9%) e 109 (1,3%), respectivamente.

O número de pacientes com EASs decorrente de infecções do trato urinário (ITU) foi pequeno e equilibrado nos estudos DAPA-HF e DELIVER: no DAPA-HF houve 14 (0,6%) pacientes do grupo FORXIGA e 17 (0,7%) do grupo placebo, enquanto no DELIVER houve 41 (1,3%) pacientes do grupo FORXIGA e 37 (1,2%) do grupo placebo. No estudo DAPA-HF, houve 5 pacientes (0,2%) que descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos de infecção do trato urinário tanto no grupo FORXIGA quanto no grupo placebo. No estudo DELIVER, 13 pacientes (0,4%) do grupo FORXIGA descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos de infecção do trato urinário e 9 (0,3%) do grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, foram relatados EAS de ITU em 29 (1,3%) pacientes do grupo FORXIGA e em 18 (0,8%) pacientes do grupo placebo. Oito pacientes (0,1%) descontinuaram o tratamento em decorrência de infecções no trato urinário no grupo FORXIGA e 3 (0,1%) pacientes no grupo placebo.

Aumento da creatinina

As reações adversas relacionadas ao aumento da creatinina foram agrupadas (por exemplo, diminuição da depuração renal da creatinina, insuficiência renal, aumento da creatinina sanguínea e diminuição da taxa de filtração glomerular). Em 13 estudos de segurança, este agrupamento de reações foi relatado em 3,2% e 1,8% dos pacientes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respectivamente. Em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve ($\text{TFGe basal} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), esse agrupamento de reações foi relatado em 1,3% e 0,8% dos pacientes que receberam dapagliflozina 10 mg e placebo, respectivamente. Estas reações foram mais comuns em pacientes com $\text{TFGe basal} \geq 30$ e $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (18,5% de dapagliflozina 10 mg versus 9,3% de placebo).

Uma avaliação mais aprofundada dos pacientes que tiveram eventos adversos relacionados à função renal mostrou que a maioria apresentou alterações na creatinina sérica de ≤ 44 micromoles/L ($\leq 0,5 \text{ mg/DL}$) desde o início do estudo. Os aumentos da creatinina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo ou reversíveis após a descontinuação do tratamento.

No estudo DECLARE, incluindo pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal ($\text{TFGe inferior a } 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), a TFGe diminuiu ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento. Em 1 ano, a TFGe média foi ligeiramente menor e, em 4 anos, a TFGe média foi ligeiramente maior no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo placebo.

Nos estudos DAPA-HF e DELIVER, a TFGe diminuiu ao longo do tempo tanto no grupo dapagliflozina como no grupo placebo. No DAPA-HF, a diminuição inicial na média da TFGe foi de $-4,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ no grupo dapagliflozina e $-1,1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ no grupo placebo. Aos 20 meses, a alteração em relação ao valor basal na TFGe foi semelhante entre os grupos de tratamento: $-5,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ para dapagliflozina e $-4,5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ para placebo. No DELIVER, a diminuição da TFGe média em um mês foi de $-3,7 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ no grupo dapagliflozina e $-0,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ no grupo placebo. Aos 24 meses, a alteração em relação ao valor basal na TFGe foi semelhante entre os grupos de tratamento: $-4,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ no grupo dapagliflozina e $-3,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ no grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, a TFGe diminuiu ao longo do tempo tanto no grupo dapagliflozina como no grupo placebo. A diminuição inicial (dia 14) na média da TFGe foi de $-4,0 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ no grupo dapagliflozina



e -0,8 mL/min/1,73 m² no grupo placebo. Aos 28 meses, a alteração em relação ao valor basal na TFGe foi de -7,4 mL/min/1,73 m² no grupo dapagliflozina e -8,6 mL/min/1,73 m² no grupo placebo.

Cetoacidose diabética (CAD)

Diabetes mellitus tipo 2

No estudo DECLARE com um tempo médio de exposição de 48 meses, os eventos de CAD foram relatados em 27 pacientes no grupo FORXIGA 10 mg e 12 pacientes no grupo placebo. Os eventos ocorreram uniformemente distribuídos ao longo do período do estudo. Dos 27 pacientes com eventos de CAD no grupo FORXIGA, 22 tiveram tratamento com insulina concomitante no momento do evento. Os fatores precipitantes da CAD foram os esperados numa população com diabetes mellitus tipo 2.

No estudo DAPA-HF, foram reportados eventos adversos de CAD em 3 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 do grupo FORXIGA, e nenhum no grupo placebo. No estudo DELIVER, foram reportados eventos adversos de CAD em 2 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 do grupo FORXIGA, e nenhum do grupo placebo.

No estudo DAPA-CKD, não foram relatados eventos de CAD em nenhum paciente do grupo FORXIGA, entretanto foram reportados em 2 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 do grupo placebo.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foi demonstrado que dapagliflozina administrada por via oral é segura e bem tolerada em indivíduos saudáveis em doses únicas de até 500 mg (50 vezes a MRHD). Esses indivíduos apresentaram glicose detectável na urina por um período de tempo relacionado à dose (pelo menos 5 dias para a dose de 500 mg), sem relatos de desidratação, hipotensão ou desequilíbrio eletrolítico e sem efeitos clinicamente significativos no intervalo QTc. A incidência de hipoglicemia em pacientes tratados com dapagliflozina foi similar à do placebo. Nos estudos clínicos, em que doses de dapagliflozina de até 100 mg uma vez ao dia (10 vezes a MRHD) foram administradas por 2 semanas a indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2, a incidência de hipoglicemia em pacientes que usaram dapagliflozina foi levemente mais alta do que com placebo e não foi relacionada à dose. As taxas de eventos adversos incluindo desidratação ou hipotensão em pacientes tratados com dapagliflozina foram similares às observadas com placebo e não ocorreram alterações clinicamente significativas relacionadas à dose nos parâmetros laboratoriais incluindo eletrólitos séricos e biomarcadores de função renal.



Na ocorrência de uma superdosagem, devem ser iniciados tratamentos apropriados de suporte, de acordo com estado clínico do paciente. A remoção da dapagliflozina por hemodiálise não foi estudada.

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

III. DIZERES LEGAIS

MS – 1.1618. 0259

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Forxiga (dapagliflozina) 5 mg:

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Mount Vernon, Indiana – Estados Unidos

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

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

Forxiga (dapagliflozina) 10 mg:

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Mount Vernon, Indiana – Estados Unidos

Ou

Fabricado por: IPR Pharmaceuticals Inc – Canovanas – Porto Rico

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

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

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

FRX036

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/05/2024.

AstraZeneca 

SAC

@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578



AstraZeneca 



Histórico de Alteração de Rótulo

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/08/2017	1718939170	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	0040545175	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	17/05/2017	Alteração de Dizeres Legais (transferência da titularidade de registro de Bristol Myers-Squibb Ltda. para AstraZeneca do Brasil Ltda)	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10 mg
12/12/2017	2279044176	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2017	2216236/17-4	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	17/11/2017	Alteração de Dizeres Legais (inclusão de AstraZeneca Pharmaceuticals LP – Newark, EUA como embalador primário e secundário do medicamento)	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10 mg
12/12/2017	2279044176	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2017	2216238/17-1	11132 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	17/11/2017	Alteração de Dizeres Legais (exclusão de Bristol-Myers Squibb Company, Humacao, Porto Rico como fabricante do medicamento)	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10 mg



15/10/2018	0996856183	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2015	0807135/15-7	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	17/09/2018	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10 mg
08/11/2018	1070550183	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2018	1070550/18-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2018	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10 mg
28/02/2019	0081928190	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	0081928190	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10 mg
29/05/2019	0479742196	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2018	05292221/81	11119 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação de Uso	06/05/2019	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10 mg



11/06/2019	0518107191	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	0092907/19-7	11121 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	03/06/2019	1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
11/12/2019	3426140191	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	2163475166	10218 – MEDICAMENTO NOVO – Ampliação do prazo de validade	18/11/2019	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
27/03/2020	0921238208	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	0921238208	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2020	1. Indicações	VP	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
27/05/2020	1668778207	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	1668778207	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg

04/08/2020	2574702209	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	3199202/19-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	27/07/2020	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
23/04/2021	1555613211	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	1555613211	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
10/09/2021	3577024216	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/11/2020	4035126/20-2	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	06/09/2021	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
08/02/2022	0484607227	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2022 e 02/02/2022	0347196/22-9 e 0421682/22-2	11014 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de embalagem primária do medicamento e	27/01/2022 e 02/02/2022	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg

					11126 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem primária do medicamento				
15/07/2022	4432136227	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2022	4432136227	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2022	2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
05/08/2022	4514564222	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2022	4514564222	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2022	9. Reações adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
03/05/2023	0440554/23- 3	10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2023	0414136239	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	26/04/2023	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg

-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	4531575/22-2	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	13/05/2024	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indicações/1. Para que este medicamento é indicado? 2. Resultados de eficácia 3. características farmacológicas 5. Advertências e Precauções/4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar/6. Como devo usar este medicamento 9. Reações Adversas/8. Quais os males este medicamento pode me causar? <p>Dizeres legais</p>	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5mg e 10mg
---	---	--	---	--------------	---	------------	--	----------	--------------------------------------



TRAYENTA®

linagliptina

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

5 mg

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. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Monoterapia com linagliptina

A eficácia e segurança da linagliptina em monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego controlado por placebo, de 24 semanas de duração. O tratamento com linagliptina 5 mg uma vez ao dia mostrou uma melhora significativa na HbA1c (hemoglobina glicada) (alteração de -0,69% em comparação com o placebo), em pacientes com HbA1c basal de aproximadamente 8%. A linagliptina também demonstrou melhorias significativas na glicemia de jejum (alteração de -23,3 mg/dL em comparação ao placebo), na glicemia pós-prandial de 2 horas e uma maior proporção de pacientes atingiu um alvo de HbA1c <7,0%, em comparação com o placebo. A melhora na HbA1c não foi afetada pelo sexo, idade, raça, IMC basal, presença de síndrome metabólica ou índice padrão de resistência à insulina (HOMA-IR). O tratamento diário com linagliptina 5 mg melhorou significativamente os marcadores intermediários da função da célula beta, incluindo HOMA (Modelo de Avaliação de Homeostase), razão entre pró-insulina e insulina e avaliação da responsividade da célula beta ao teste de tolerância à refeição frequentemente realizado. A incidência observada de hipoglicemias em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.¹

Monoterapia com linagliptina para pacientes intolerantes à metformina

A eficácia e segurança da monoterapia com linagliptina foram também avaliadas em pacientes nos quais a terapia com metformina é inapropriada devido à intolerabilidade ou contraindicação, em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 18 semanas de duração, prolongado por um período de segurança de 34 semanas (no qual os pacientes em uso de placebo passaram a usar glimepirida). A linagliptina levou a melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,60% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,09%. A alteração média da HbA1c em relação ao valor basal permaneceu constante com o uso da linagliptina a partir da 18^a semana até a 52^a semana. A linagliptina também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -20,5 mg/dL em comparação ao placebo), e uma maior proporção de pacientes atingiu um alvo de HbA1c <7,0%, em comparação ao placebo. A incidência observada de hipoglicemias nos pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo e foi menor do que a verificada com glimepirida durante o período de segurança. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos durante as 18 semanas controladas por placebo, e os pacientes tratados com glimepirida apresentaram um aumento do peso corporal ao longo do período de segurança.²

Dados de comparação entre a monoterapia com linagliptina durante 12 semanas e placebo, e dados de comparação entre a monoterapia com linagliptina durante 26 semanas e um inibidor da α-glicosidase (voglibose).

A eficácia e segurança da monoterapia com linagliptina foram também avaliadas em pacientes japoneses, em um estudo duplo-cego versus placebo com 12 semanas de duração, e outro estudo versus voglibose (inibidor da α-glicosidase) com 26 semanas de duração. A linagliptina (5 mg) levou a melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,87% em comparação ao placebo) após 12 semanas, a partir de uma HbA1c basal média de 8,0%. A linagliptina (5 mg) mostrou também fornecer melhora significativa na HbA1c em comparação à voglibose (alteração de -0,32% em comparação à

voglibose) após 26 semanas, a partir de uma HbA1c basal média de 8,0%. A linagliptina também demonstrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -19,7 mg/dL em comparação ao placebo e -6,9 mg/dL em comparação a voglibose) e uma maior proporção de pacientes atingiu o alvo de HbA1c <7,0%, em comparação a ambos, placebo e voglibose. A incidência observada de hipoglicemia nos pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo e com voglibose. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos linagliptina (5 mg) e placebo, após 12 semanas de tratamento. Os pacientes tratados com linagliptina (5 mg) exibiram uma pequena redução média no peso corporal em relação ao basal (-0,16 kg) após 26 semanas, em comparação a uma redução média significativamente maior no peso corporal dos pacientes que receberam voglibose (-1,04 kg).³

Linagliptina como terapia associada à metformina

A eficácia e segurança da terapia com linagliptina em combinação com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina forneceu melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,64% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8%. A linagliptina também mostrou melhoras significativas na glicemia de jejum (-21,1 mg/dL), glicemia pós-prandial de 2 horas (-67,1 mg/dL) em comparação ao placebo e uma maior proporção de pacientes atingiu o alvo de HbA1c <7,0% (28,3% com linagliptina versus 11,4% com placebo). A incidência observada de hipoglicemia em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁴

A eficácia e segurança de linagliptina associada à metformina foram avaliadas em um estudo de terapia inicial de desenho fatorial, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina 2,5 mg administrada duas vezes ao dia em combinação com metformina (500 mg ou 1000 mg duas vezes ao dia) proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparado com ambas as monoterapias (HbA1c basal média de 8,65%). A diferença de tratamento média na HbA1c do valor basal até a semana 24 (última observação) entre a terapia de associação de linagliptina e metformina versus a monoterapia com metformina foi -0,51% (IC 95% -0,73, -0,30; p<0,0001) para linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg duas vezes ao dia comparada com metformina 1000 mg duas vezes ao dia e -0,58% (IC 95% -0,79, -0,36; p<0,0001) para linagliptina 2,5 mg + metformina 500 mg duas vezes ao dia comparado com metformina 500 mg duas vezes ao dia. A alteração média corrigida por placebo da HbA1c em relação ao basal para linagliptina 2,5/metformina 1000 mg duas vezes ao dia foi de 1,71%, o que levou à meta de HbA1c (<7,0%) em 53,6% dos pacientes (comparado a 30,7% na monoterapia com metformina 1000 mg duas vezes ao dia). Reduções médias na HbA1c em relação ao basal foram, em geral, maiores para pacientes com valores basais de HbA1c mais altos. Os efeitos nos lipídios plasmáticos foram, em geral, neutros. A redução do peso corporal com a combinação de linagliptina e metformina foi similar àquela observada com a metformina isolada ou placebo; não houve alteração em relação ao peso basal em pacientes com linagliptina isolada. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos de tratamento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptina 2,5 mg mais metformina duas vezes ao dia 1,4%). Além disso, esse estudo incluiu pacientes (n=66) com hiperglicemia mais grave (HbA1c basal ≥11%), que foram tratados de forma aberta com linagliptina 2,5 mg e metformina 1000 mg duas vezes ao dia. Neste grupo de pacientes, o valor basal médio de HbA1c foi 11,8% e a glicemia de jejum média foi 261,8 mg/dL. Uma redução média em relação ao basal de -3,74% na HbA1c (n=48) e de -81,2 mg/dL para glicemia de jejum (n=41) foi observada para pacientes que completaram o período de 24 semanas do estudo sem necessidade de terapia de resgate. Na análise da última observação incluindo todos os pacientes com medidas de desfecho primário (n=65) até a última observação “sem terapia de resgate”, as alterações em relação ao basal foram de -3,19% na HbA1c e -73,6 mg/dL na glicemia de jejum.⁵

A eficácia e segurança de linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia versus 5 mg uma vez ao dia em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico insatisfatório em monoterapia com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 12 semanas de duração. A linagliptina (2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg uma vez ao dia) adicionada à metformina proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparado com o placebo. A linagliptina 5 mg uma vez ao dia e 2,5 mg duas vezes ao dia proporcionaram reduções comparáveis (IC: -0,07; 0,19) e significativas na HbA1c de -0,80% (em relação do basal 7,98%), e -0,74 (em relação do basal 7,96%) em comparação ao placebo. A incidência de hipoglicemia observada em pacientes tratados com linagliptina foi similar ao placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁶

Linagliptina como terapia associada à sulfonilureia

A eficácia e segurança da terapia com linagliptina em combinação com sulfonilureia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 18 semanas de duração. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,47% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,6%. A linagliptina também mostrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo o alvo de HbA1c <7,0%. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁷

Linagliptina como terapia associada à insulina

A eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg à terapia com insulina isolada ou em combinação com metformina e/ou pioglitazona foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A diferença média na HbA1c do basal até a semana 24 (última observação) entre os tratamentos com linagliptina e placebo foi de -0,65% (95% IC -0,74, -0,55; p<0,0001), a partir de uma HbA1c basal média de 8,3%. Reduções na HbA1c basal média foram geralmente maiores em pacientes com valores mais altos de HbA1c basal média. A alteração na HbA1c basal média foi sustentada com o uso de linagliptina da semana 12 à semana 24. A linagliptina também mostrou melhorias significativas na glicemia de jejum de -11,25 mg/dL (95% IC -16,14, -6,36; p<0,0001) em comparação ao placebo, e uma maior proporção de pacientes atingiram o alvo de HbA1c <7,0% em comparação ao placebo. Isso foi atingido com uma dose estável de insulina. Após 24 semanas de tratamento, a dose média diária de insulina basal foi de 42 unidades em pacientes tratados com linagliptina e de 40 unidades em pacientes tratados com placebo. A alteração média do basal à semana 24 com relação à dose diária de insulina foi de 1,3 UI no grupo com placebo e de 0,6 UI no grupo com linagliptina. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. Efeitos nos lipídeos plasmáticos foram neutros. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos de tratamento (22,2% linagliptina; 21,2% placebo).⁸

Linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia

Um estudo controlado por placebo, com 24 semanas de duração, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de linagliptina 5 mg em relação ao placebo em pacientes não suficientemente tratados com uma combinação de metformina com uma sulfonilureia. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,62% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,14%. A linagliptina também mostrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo o alvo de HbA1c <7,0%, e também na glicemia de jejum (-12,7 mg/dL), em comparação ao placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁹

Linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e empagliflozina

Em pacientes não controlados adequadamente com metformina e empagliflozina (10 mg (n = 247) ou 25 mg (n = 217)), tratamento de 24 semanas com terapia associada à linagliptina 5 mg mostrou reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal em -0,53% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,32% (IC 95% -0,25; -0,13) e -0,58% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28), respectivamente. Uma maior proporção estatisticamente significativa de pacientes com uma HbA1c basal ≥7,0% e tratada com 5 mg de linagliptina alcançou um alvo de HbA1c <7% em comparação ao placebo. Nos subgrupos pré-especificados de pacientes com HbA1c basal maior ou igual a 8,5% (n = 66 e n = 42 pacientes tratados com metformina mais empagliflozina 10 mg ou 25 mg, respectivamente), reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal até 24 semanas em associação com linagliptina 5 mg foram de -0,97% (p = 0,0875, para a diferença da associação ao placebo) e de -1,16% (p = 0,0046 para a diferença da associação ao placebo), respectivamente.¹⁰

Linagliptina como terapia inicial em combinação com pioglitazona

Em um estudo controlado por placebo, com 24 semanas de duração, envolvendo terapia inicial com linagliptina 5 mg em combinação com pioglitazona (30 mg), a terapia inicial com linagliptina e pioglitazona mostrou melhora significativa na HbA1c em comparação com pioglitazona e placebo (-0,51%), a partir de uma HbA1c basal média de 8,6%. A combinação inicial de linagliptina e pioglitazona também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -14,2 mg/dL em comparação ao placebo), e uma maior proporção de pacientes eram suscetíveis de atingir a meta de HbA1c (<7%) e uma redução na HbA1c de ≥0,5%. O peso corporal aumentou significativamente mais com a terapia inicial com linagliptina e pioglitazona, em comparação com pioglitazona e placebo (1,1 kg).¹¹

Dados de 24 meses de linagliptina como terapia associada à metformina, em comparação à glimepirida

Em um estudo comparando a eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg ou glimepirida (um agente da classe das sulfonilureias) em pacientes com controle glicêmico inadequado em uso de metformina em monoterapia, a linagliptina foi similar à glimepirida na redução da HbA1c, com uma diferença média entre os tratamentos a partir do valor basal até 104 semanas de +0,20% na HbA1c para linagliptina, em comparação a glimepirida. Neste estudo, a razão entre pró-insulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e liberação da insulina, mostrou uma melhora estatisticamente significativa com linagliptina, em comparação ao tratamento com glimepirida. A incidência de hipoglicemia no grupo com linagliptina (7,5%) foi significativamente mais baixa que aquela no grupo com glimepirida (36,1%). Os pacientes tratados com linagliptina exibiram uma redução média significativa no peso corporal, em comparação a um ganho de peso significativo nos pacientes que receberam glimepirida (-1,39 vs. +1,29 kg).¹²

Linagliptina como terapia associada a pacientes com disfunção renal grave, estudo de 12 semanas, controlado por placebo (terapia de base estável) e extensão de 40 semanas controlado por placebo (terapia de base ajustável)

A eficácia e segurança de linagliptina também foram avaliadas em pacientes diabéticos tipo 2 com disfunção renal grave em um estudo duplo-cego versus placebo com 12 semanas de duração, nas quais as terapias antidiabéticas de base foram mantidas estáveis. Os pacientes estavam com uma variedade de terapias de base, incluindo insulina, sulfonilureia, glinidas e pioglitazona. Houve um período de extensão de 40 semanas, nas quais ajustes nas doses dos antiabiabéticos na terapia de base foram permitidos. A linagliptina proporcionou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,59% em comparação ao placebo) em relação à HbA1c basal média de 8,2%. Uma proporção maior de pacientes alcançou o alvo de HbA1c < 7,0%, em comparação ao placebo. A diferença na HbA1c observada em relação ao placebo foi -0,72% após 52 semanas. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. A incidência de hipoglicemia observada nos pacientes tratados com linagliptina foi maior que para o placebo, devido a um maior número de eventos hipoglicêmicos assintomáticos. Este fato pode ser atribuído às terapias antidiabéticas de base (insulina e sulfonilureia ou glinidas). Não houve diferença entre os grupos com relação aos eventos hipoglicêmicos graves.¹³

Linagliptina como terapia associada a pacientes idosos (com idade superior a 70 anos) com diabetes tipo 2

A eficácia e a segurança da linagliptina em idosos (com idade superior a 70 anos) diabéticos tipo 2 foram avaliadas em um estudo duplo-cego *versus* placebo com 24 semanas de duração. Os pacientes receberam metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina como terapia de base. As doses de medicamentos antidiabéticos de base ficaram estáveis durante as primeiras 12 semanas e após, ajustes foram permitidos. A linagliptina promoveu melhora significativa na HbA1c de -0,64% (95% IC -0,81, -0,48; p<0,0001) em comparação com o placebo após 24 semanas, a partir de uma HbA1c basal de 7,8%. A linagliptina também demonstrou melhora significativa na glicemia de jejum de -20,7 mg/dL (95% IC -30,2, -11,2; p<0,0001) em comparação com o placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. Taxas de hipoglicemia também foram comparáveis no caso de insulina associada ou não à metformina (13 de 35 pacientes, 37,1% tratados com linagliptina e 6 de 15 pacientes, 40,0% tratados com placebo). No entanto, no caso de sulfonilureia associada ou não à metformina, a hipoglicemia foi relatada em uma maior proporção de pacientes tratados com linagliptina (24 de 82 pacientes, 29,3%) em comparação com o placebo (7 de 42 pacientes, 16,7%). Não houve diferença no número de eventos hipoglicêmicos graves entre os grupos.¹⁴

Linagliptina e a associação inicial com linagliptina e metformina em pacientes virgens de tratamento recém-diagnosticados com hiperglicemia acentuada:

A eficácia e segurança da associação inicial de linagliptina 5 mg, uma vez por dia, e metformina, duas vezes ao dia (aumento gradual da dose nas primeiras 6 semanas até 1500 mg ou 2000 mg por dia), em comparação com linagliptina 5 mg uma vez ao dia foram avaliadas num estudo de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento recém-diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia acentuada (HbA1c basal 8,5-12,0%). Após 24 semanas tanto a linagliptina em monoterapia, bem como a associação de linagliptina e metformina reduziram significativamente a HbA1c em -2,0% e -2,8% respectivamente, a partir de uma HbA1c basal de 9,9% e 9,8%, respectivamente. A diferença entre os tratamentos, de -0,8% (95% IC - 1,1 até -0,5), mostrou superioridade para a associação inicial em relação à monoterapia (p <0,0001). Notavelmente, 40% e 61% dos pacientes em monoterapia e terapia associada alcançaram HbA1c <7,0%, respectivamente.¹⁵

Estudo de segurança cardiovascular e renal da linagliptina (CARMELINA)

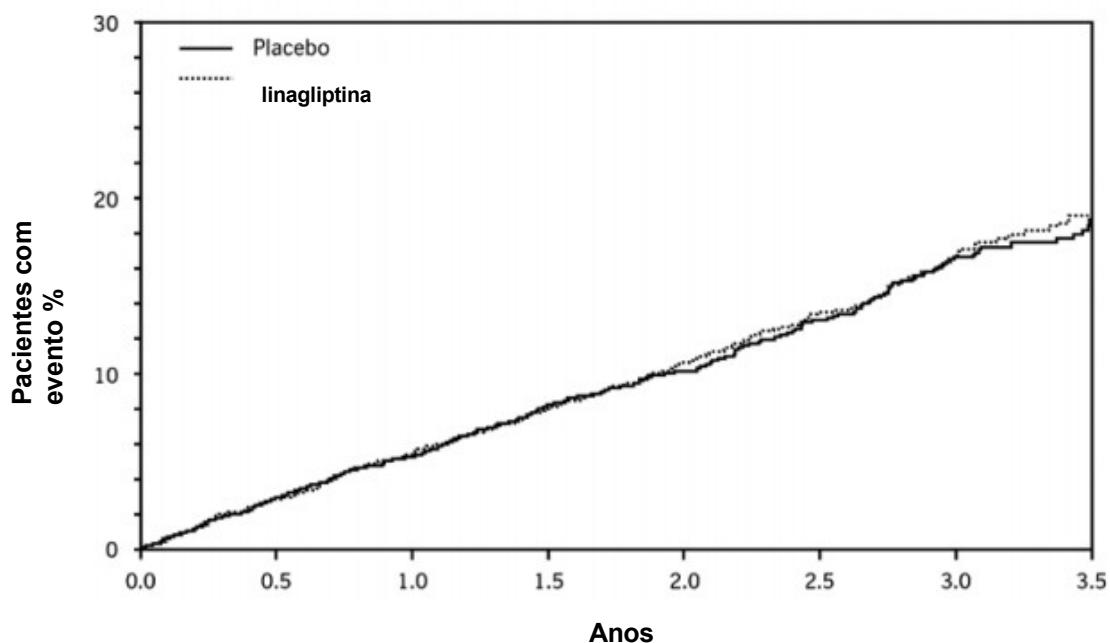
CARMELINA foi um estudo randomizado que incluiu 6.979 pacientes com diabetes tipo 2 com risco cardiovascular aumentado, evidenciado por histórico de doença macrovascular ou renal estabelecidas, que foram tratados com linagliptina 5 mg (3.494) ou placebo (3.485) associados à terapia padrão almejando padrões regionais de HbA1c, fatores de risco cardiovascular e doença renal. A população do estudo incluiu 1.211 (17,4%) pacientes com idade ≥ 75 anos e 4.348 (62,3%) pacientes com insuficiência renal. Aproximadamente 19% da população tinha taxa de filtração glomerular estimada ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73 m², 28% da população tinha taxa de filtração glomerular estimada ≥ 30 a < 45 mL/min/1,73 m², e 15% com taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m². A média da HbA1c basal foi de 8,0%. O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade para o desfecho cardiovascular primário, composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) ou acidente vascular cerebral (AVC) não-fatais (3 pontos de eventos cardiovasculares adversos maiores – 3P-MACE). O desfecho composto renal foi definido como óbito renal ou doença renal sustentada em estágio final ou diminuição sustentada de 40% ou mais na taxa de filtração glomerular estimada. Após um seguimento médio de 2,2 anos, a linagliptina, quando adicionada à terapia padrão, não aumentou o risco de eventos cardiovasculares maiores ou eventos de desfecho renais (Tabela 1 e Figura 1). Não houve risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca, que foi um desfecho adicional adjudicado observado em comparação à terapia padrão sem linagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 (Tabela 2).

Tabela 1. Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e desfechos de eventos renais por grupo de tratamento no estudo CARMELINA.

	linagliptina 5 mg		Placebo		Razão de Risco (IC 95%)
	Número de pacientes (%)	Taxa de Incidência por 1.000 PA*	Número de Pacientes (%)	Taxa de Incidência por 1.000 PA*	
Número de pacientes	3.494		3.485		
Composto primário cardiovascular (óbito cardiovascular, IM não-fatal, AVC não-fatal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Composto secundário renal (óbito renal, doença renal sustentada em estágio final, diminuição sustentada de 40% na taxa de filtração glomerular estimada)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)

*PA = paciente-ano

**Teste em não-inferioridade para demonstrar que o limite superior do IC 95% para a razão de risco é menor que 1,3.



Pacientes sob risco

Placebo (n)	3485	3353	3243	2625	1931	1285	758	251
linagliptina (n)	3494	3373	3254	2634	1972	1306	778	269

Figura 1. Tempo até a primeira ocorrência de 3P-MACE no CARMELINA.

Tabela 2. Hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CARMELINA.

	linagliptina 5 mg		Placebo		Razão de Risco (IC 95%)
	Número de pacientes (%)	Taxa de Incidência por 1.000 PA*	Número de Pacientes (%)	Taxa de Incidência por 1.000 PA*	
Número de pacientes	3494		3485		
Todas as causas de mortalidade	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48	0,98 (0,84; 1,13)
Óbito cardiovascular	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalização por insuficiência cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

*PA = paciente-ano

Em análises relacionadas à progressão de albuminúria (mudança de normoalbuminúria para micro- ou macroalbuminúria, ou de microalbuminúria para macroalbuminúria) a razão de risco estimada foi 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para linagliptina versus placebo. O desfecho microvascular foi definido como o composto de óbito renal, doença renal sustentada em estágio final, diminuição sustentada de $\geq 50\%$ na taxa de filtração glomerular estimada, progressão da albuminúria, necessidade de tratamento como uso de fotocoagulação na retina, injeções intravítreo ou terapia anti-VEGF para retinopatia diabética, hemorragia vítreo ou cegueira relacionada ao diabetes. A razão de risco estimada para tempo até a primeira ocorrência para o desfecho microvascular composto foi 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para linagliptina versus placebo, principalmente guiada pela progressão da albuminúria.¹⁶

Estudo de segurança cardiovascular da linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA foi um estudo randomizado que incluiu 6.033 pacientes com diabetes tipo 2 recém diagnosticados e com risco cardiovascular aumentado ou complicações estabelecidas que foram tratados com linagliptina 5 mg (3.023) ou glimepirida 1-4 mg (3.010) associadas à terapia padrão (incluindo metformina como terapia de base em 83% dos pacientes) almejando padrões preconizados por diretrizes regionais de HbA1c e de fatores de risco cardiovascular. A idade média da população do estudo foi de 64 anos e incluiu 2.030 pacientes (34%) com idade ≥ 70 anos. A população estudada incluiu 2.089 pacientes (35%) com doença cardiovascular e 1.130 pacientes (19%) com comprometimento renal com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) basal < 60 mL/min/1,73 m². A média da HbA1c basal foi de 7,15%.

O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade em relação ao desfecho cardiovascular primário composto pela primeira ocorrência de morte cardiovascular ou um infarto do miocárdio (IM) não-fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal (3 pontos de eventos cardiovasculares adversos maiores 3P-MACE).

Após acompanhamento médio de 6,25 anos, a linagliptina não aumentou o risco de eventos cardiovasculares maiores (Tabela 3) em comparação à glimepirida. Os resultados foram consistentes para pacientes tratados com ou sem metformina.

Tabela 3. Eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CAROLINA

	linagliptina 5 mg		glimepirida (1-4 mg)		Razão de Risco (IC 95%)
	Número de pacientes (%)	Taxa de Incidência por 1.000 PA*	Número de Pacientes (%)	Taxa de Incidência por 1.000 PA*	
Número de pacientes	3023		3010		
Composto primário cardiovascular (morte cardiovascular, IM não-fatal, AVC não-fatal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**

*PA = paciente-ano

**Teste em não-inferioridade para demonstrar que o limite superior do IC 95% para a razão de risco é menor que 1,3.

A composição da sustentabilidade do tratamento, um desfecho secundário chave, foi definido como a proporção de pacientes no estudo seguindo período inicial de titulação de dose (16 semanas) que mantiveram controle glicêmico ($\text{HbA1c} \leq 7,0\%$) até a visita final sem necessidade de terapia medicamentosa antidiabética adicional (terapia de resgate), sem nenhum episódio de hipoglicemia moderada (sintomática com valores de glicose $\leq 70 \text{ mg/dL}$) ou grave (requerendo assistência) e sem ganho de peso $> 2\%$. Um maior número de pacientes com linagliptina (481, 16,0%) atingiu esse desfecho secundário chave em comparação à glimepirida (305, 10,2%).

Durante todo o período de tratamento (tempo médio de tratamento de 5,9 anos) a taxa de pacientes com hipoglicemia moderada ou grave foi de 6,5% com linagliptina versus 30,9% com glimepirida; hipoglicemia grave ocorreu em 0,3% dos pacientes com linagliptina versus 2,2% com glimepirida.¹⁷

Referências Bibliográficas

1. Del prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):258-67.
2. Barnett AH, Patel S, Harper R, et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1145-54.
3. Araki E, Kawamori R, Inagaki N, et al. Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):364-71.
4. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.
5. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):565-74.
6. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, et al. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):1465-74.
7. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2012;34(9):1909-19.e15.
8. Yki-järvinen H, Rosenstock J, Durán-garcia S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥ 52 -week randomized, double-blind study. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3875-81.
9. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28(11):1352-61.
10. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab.* 2016. DOI: 10.1111/dom.12814.
11. Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(7):653-61.
12. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380(9840):475-83.
13. Von websky K, Reichetzeder C, Hocher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:681-94.
14. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9902):1413-23.
15. Ross SA, Caballero AE, Del prato S, et al. Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(2):136-44.
16. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
17. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155-1166.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase 4), uma enzima que está envolvida na inativação dos hormônios incretinas GLP-1 e GIP (peptídeo glucagon símilde 1 e polipeptídeo insulotrópico dependente da glicose). Estes hormônios são rapidamente degradados pela enzima DPP-4. Ambos os hormônios incretinas estão envolvidos na regulação fisiológica da homeostase de glicose. As incretinas são secretadas em baixos níveis basais ao longo do dia e os níveis aumentam imediatamente após a ingestão de uma refeição. GLP-1 e GIP aumentam a biossíntese de insulina e a secreção das células beta pancreáticas, na presença de níveis sanguíneos normais e elevados de glicose. Além disso, o GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, resultando numa redução na produção hepática de glicose. A linagliptina liga-se de forma muito eficaz à enzima DPP-4 de maneira reversível e, dessa forma, leva a um aumento sustentado e um prolongamento dos níveis de incretina ativa. A linagliptina aumenta a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon de forma dependente da glicose, resultando dessa maneira, em uma melhora global na homeostase glicêmica. A linagliptina se liga seletivamente à enzima DPP-4 e exibe uma seletividade >10.000 vezes versus as enzimas DPP-8 e DPP-9 in vitro.

Farmacocinética

A farmacocinética da linagliptina foi extensamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após administração oral de uma dose de 5 mg em voluntários saudáveis ou pacientes, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com o pico de concentração plasmática ($t_{máx}$ mediano) ocorrendo 1,5 horas após a dose.

As concentrações plasmáticas de linagliptina declinam pelo menos de maneira bifásica, com uma prolongada meia vida terminal (meia vida terminal para linagliptina maior que 100 horas), que está principalmente relacionada à forte e saturável ligação da linagliptina à enzima DPP-4 e não contribui para o acúmulo do fármaco. A meia vida efetiva para acumulação da linagliptina, conforme determinada a partir da administração oral de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina, é de, aproximadamente, 12 horas. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas após a terceira dose, em um regime de 5 mg de linagliptina uma vez ao dia. A ASC plasmática da linagliptina aumentou aproximadamente 33% após doses de 5 mg no estado de equilíbrio, em comparação à primeira dose. Os coeficientes intra e inter individuais de variação para a ASC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respectivamente). A ASC plasmática da linagliptina aumentou de uma maneira menor que proporcional à dose. A farmacocinética da linagliptina foi geralmente similar em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de, aproximadamente, 30%. A coadministração de refeição rica em gorduras com linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a sua farmacocinética, por isso a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos. Estudos in vitro indicaram que a linagliptina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da CYP3A4. O ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da CYP3A4, levou a um aumento de duas vezes na exposição (ASC) e a múltipla coadministração de linagliptina com rifampicina, um potente induzor da P-gp e da isozima CYP3A4, resultou em uma redução de cerca de 40% na ASC no estado de equilíbrio, presumivelmente por aumentar/reduzir a biodisponibilidade da linagliptina pela inibição/indução da glicoproteína-P.

Distribuição

Como resultado da ligação aos tecidos, o volume aparente médio de distribuição no estado de equilíbrio, após uma dose intravenosa única de 5 mg de linagliptina a indivíduos saudáveis, é de, aproximadamente, 1.110 litros; o que indica que a linagliptina se distribui extensamente pelos tecidos. A ligação da linagliptina às proteínas plasmáticas é dependente da concentração, diminuindo de cerca de 99% a 1 nmol/L, para 75-89% a \geq 30 nmol/L; o que reflete a saturação da ligação à DPP-4 com o aumento da concentração de linagliptina. Em concentrações elevadas, quando DPP-4 está completamente saturada, 70-80% da linagliptina está ligada a outras proteínas plasmáticas que não a DPP-4, consequentemente 20-30% está livre no plasma.

Metabolismo

Após uma dose oral de 10 mg de linagliptina [^{14}C], aproximadamente 5% da radioatividade foi excretada na urina. O metabolismo desempenha um papel secundário na eliminação da linagliptina. Foi detectado, no estado de equilíbrio da linagliptina, um metabólito principal com uma exposição relativa de 13,3%; o qual mostrou estar farmacologicamente inativo e, dessa maneira, não contribuir para a atividade inibidora da DPP-4 plasmática exercida pela linagliptina.

Excreção

Após administração de uma dose oral de linagliptina [¹⁴C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou urina (5%) em 4 dias da dose. A depuração renal no estado de equilíbrio foi de, aproximadamente, 70 mL/minuto.

Populações Especiais

Disfunção renal: um estudo dose múltipla, aberto, foi conduzido para avaliar a farmacocinética da linagliptina (dose de 5 mg) em pacientes com vários graus de disfunção renal crônica em comparação a voluntários com função renal normal. O estudo incluiu pacientes com disfunção renal classificada de acordo com a depuração de creatinina como leve (50 a <80 mL/minuto), moderada (30 a <50 mL/minuto) e grave (<30 mL/minuto), bem como pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise. Além disso, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e disfunção renal grave (<30 mL/minuto) foram comparados a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal. A depuração de creatinina foi medida através da medida de depuração de creatinina em urina de 24 horas ou estimada a partir da creatinina sérica com base na fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl} = [140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)} \{x 0,85 \text{ para pacientes do sexo feminino}\} / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}].$$

Sob condições de estado de equilíbrio, a exposição à linagliptina em pacientes com disfunção renal leve foi comparável aquela nos indivíduos saudáveis. Na disfunção renal moderada, um aumento moderado na exposição, de cerca de 1,7 vezes, foi observado em comparação ao controle. A exposição em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com disfunção renal grave foi aumentada em cerca de 1,4 vezes comparada a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal. A previsão da AUC da linagliptina no estado de equilíbrio, em pacientes com doença renal terminal, indicou exposição comparável àquela de pacientes com disfunção renal moderada ou grave. Além disso, não se espera que a linagliptina seja eliminada em grau terapeuticamente significativo por hemodiálise ou diálise peritoneal. Portanto, nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário em pacientes com qualquer grau de disfunção renal. Além disso, disfunção renal leve não teve efeito sobre a farmacocinética da linagliptina em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2, conforme avaliado pela análise farmacocinética populacional.

Disfunção hepática: em pacientes com disfunção hepática leve, moderada e grave (segundo a classificação de Child-Pugh), a AUC e C_{max} médias da linagliptina mostraram-se similares àquelas dos correspondentes controles saudáveis, após administração de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina. Nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário para pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave.

Índice de Massa Corporal (IMC): nenhum ajuste de dose é necessário com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e Fase II.

Gênero: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo dos indivíduos. O gênero não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II.

Pacientes idosos: nenhum ajuste de dose é requerido com base na idade, já que a idade não teve um impacto clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II. Indivíduos idosos (65 a 80 anos de idade) tiveram concentrações plasmáticas de linagliptina comparáveis às de indivíduos mais jovens.

Pacientes pediátricos: ainda não foram realizados estudos caracterizando a farmacocinética da linagliptina em pacientes pediátricos.

Raça: nenhum ajuste de dose é necessário com base na raça. A raça não teve efeito óbvio sobre as concentrações plasmáticas de linagliptina com base em uma análise composta de dados farmacocinéticos disponíveis, incluindo pacientes de origem caucasiana, hispânica, afro-americana e asiática. Além disso, as características farmacocinéticas da linagliptina mostraram-se similares nos estudos de Fase I com voluntários saudáveis japoneses, chineses e caucasianos e com pacientes diabéticos tipo 2 afro-americanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRAYENTA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à linagliptina ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral: TRAYENTA não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite: pancreatite aguda foi observada em pacientes que utilizaram linagliptina. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se descontinuar o tratamento com TRAYENTA.

Hipoglicemia: a linagliptina isoladamente mostrou uma incidência de hipoglicemia comparável à de placebo.

Em estudos clínicos de linagliptina como parte de terapia combinada usando agentes que não são conhecidos por causar hipoglicemia (por exemplo, metformina, tiazolidinedionas), as taxas de hipoglicemia relatadas com linagliptina foram similares às taxas verificadas nos pacientes tomando placebo.

Insulinas e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando linagliptina for usada em combinação com insulina ou sulfonilureia. Uma redução na dose da insulina ou sulfonilureia pode ser considerada.

Penfigoide bolhoso: penfigoide bolhoso foi observado em pacientes que utilizaram linagliptina. Se houver suspeita de penfigoide bolhoso, TRAYENTA deve ser descontinuado.

Artralgia: artralgia grave e debilitante foi reportada em pacientes que utilizam inibidores da DPP-4. Considere como uma possível causa de dores graves nas articulações e descontinue o uso do medicamento, se apropriado.

Eventos macrovasculares: os estudos realizados até o momento não indicam aumento de risco cardiovascular com o uso de TRAYENTA, entretanto ainda não existem dados clínicos que comprovem redução de risco ou benefício cardiovascular com o uso desta medicação.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Corantes

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: existem dados limitados sobre o uso de linagliptina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva.

Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de TRAYENTA durante a gravidez.

Lactação: dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais têm mostrado excreção da linagliptina/metabólitos no leite.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. É necessário ter precaução ao administrar TRAYENTA em mulheres que estão amamentando.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade: nenhum estudo sobre o efeito exercido na fertilidade humana foi conduzido com a linagliptina. Nenhum efeito adverso sobre a fertilidade foi observado em animais até a dose mais elevada de 240 mg/kg/dia (aproximadamente 943 vezes a exposição humana, com base em comparações da ASC).

TRAYENTA está classificado na categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacocinéticas

Avaliação in vitro das interações medicamentosas: a linagliptina é um competidor fraco e um inibidor baseado no mecanismo da isozima CYP3A4 com potência fraca a moderada, mas não inibe outras isozimas CYP. Esse fármaco não é um induzor de isozimas CYP.

A linagliptina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e inibe com baixa potência o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína P. Com base nesses resultados e nos estudos de interação medicamentosa in vivo, considera-se que a linagliptina tem pouca probabilidade de causar interações com outros substratos da P-gp.

Avaliação in vivo de interações medicamentosas: os dados clínicos descritos abaixo sugerem que o risco para interações clinicamente significativas devidas a medicamentos coadministrados é baixo. Nenhuma interação clinicamente significativa requerendo ajuste de dose foi observada. A linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina ou contraceptivos orais; fornecendo evidência in vivo de uma baixa propensão para causar interações medicamentosas com substratos das CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P e com transportadores catiônicos orgânicos (TCO).

Metformina: a coadministração de múltiplas doses supraterapêuticas de 10 mg de linagliptina uma vez ao dia, com doses de 850 mg três vezes ao dia de metformina, não alterou de forma clinicamente significativa a farmacocinética da

TRAYENTA PROFISSIONAL

linagliptina ou da metformina em voluntários sadios. Portanto, a linagliptina não é um inibidor do transporte mediado por TCO.

Sulfonilureias: a farmacocinética no estado de equilíbrio de 5 mg de linagliptina não foi alterada pela coadministração de uma dose única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) e doses orais múltiplas de 5 mg de linagliptina. Entretanto, houve uma redução clinicamente não relevante de 14% de AUC e Cmax da glibenclamida. Como a glibenclamida é, primariamente, metabolizada pela isozima CYP2C9, estes dados também suportam a conclusão de que a linagliptina não é um inibidor da isozima CYP2C9. Interações clinicamente significativas não são esperadas com outras sulfonilureias (por exemplo, glipizida, tolbutamida e glimepirida) as quais, da mesma forma que a glibenclamida, são primariamente eliminadas pela CYP2C9.

Tiazolidinedionas: a coadministração de múltiplas doses diárias de 10 mg de linagliptina (supraterapêutica) com múltiplas doses diárias de 45 mg de pioglitazona, um substrato das isozimas CYP2C8 e CYP3A4, não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina ou da pioglitazona, ou sobre os metabólitos ativos da pioglitazona, indicando que a linagliptina não é um inibidor do metabolismo in vivo mediado pela isozima CYP2C8 e suportando a conclusão de que a inibição in vivo da isozima CYP3A4 pela linagliptina é desprezível.

Ritonavir: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética da linagliptina. A coadministração de uma dose oral única de 5 mg de linagliptina com múltiplas doses orais de 200 mg de ritonavir aumentou a AUC e a Cmax da linagliptina em, aproximadamente, duas e três vezes, respectivamente. Simulações das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da linagliptina, com e sem ritonavir, indicaram que o aumento na exposição não estaria associado a um maior acúmulo. Estas mudanças na farmacocinética da linagliptina não foram consideradas clinicamente relevantes. Portanto, interações clinicamente relevantes não seriam esperadas com outros inibidores da glicoproteína-P/isozima CYP3A4 e um ajuste de dose não seria requerido.

Rifampicina: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de rifampicina, um potente induzor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética de 5 mg de linagliptina. A coadministração múltipla de linagliptina com rifampicina resultou em uma diminuição de 39,6% e 43,8% na AUC e Cmax da linagliptina no estado de equilíbrio e numa redução da inibição da DPP-4 de cerca de 30% no nível de vale. Assim sendo, espera-se que a linagliptina em combinação com induidores fortes da P-gp seja clinicamente eficaz, embora a eficácia plena possa não ser atingida.

Digoxina: a coadministração de múltiplas doses diárias de 5 mg de linagliptina com doses múltiplas de 0,25 mg de digoxina não teve efeito sobre a farmacocinética da digoxina em voluntários sadios. Portanto, a linagliptina não é um inibidor in vivo do transporte mediado pela glicoproteína-P.

Varfarina: doses diárias múltiplas de 5 mg de linagliptina não alteraram a farmacocinética dos isômeros R(+) e S(-) da varfarina, um substrato da CYP2C9, mostrando que a linagliptina não é um inibidor da CYP2C9.

Sinvastatina: doses diárias múltiplas (supraterapêuticas) de 10 mg de linagliptina tiveram um efeito mínimo sobre a farmacocinética no estado de equilíbrio da sinvastatina, um substrato sensível da CYP3A4, em voluntários sadios. Após administração de 10 mg de linagliptina concomitantemente com 40 mg diários de sinvastatina por 6 dias, a ASC plasmática da sinvastatina foi aumentada em 34%, e a Cmax plasmática em 10%. Portanto, a linagliptina é considerada como sendo um inibidor fraco do metabolismo mediado pela CYP3A4 e o ajuste de dose de substâncias metabolizadas pela CYP3A4, administradas concomitantemente, é considerado desnecessário.

Contraceptivos orais: a coadministração com 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio de levonorgestrel ou etinilestradiol.

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de aproximadamente 30%. Como a coadministração de uma refeição rica em gorduras com linagliptina não exerceu efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

O comprimido 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.

TRAYENTA PROFISSIONAL

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de TRAYENTA deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada é 1 comprimido de 5 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia.

Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção renal, disfunção hepática e idosos. No entanto, a experiência clínica em doentes acima de 80 anos de idade é limitada e deve haver cautela no tratamento desta população. 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.

Insulinas e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando linagliptina for usada em combinação com insulina ou sulfonilureia. Uma redução na dose da insulina ou sulfonilureia pode ser considerada.

Esquecimento de dose

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da linagliptina foi avaliada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sendo que a maioria destes recebeu a dose alvo de 5 mg.

Na análise agrupada dos estudos controlados por placebo, a incidência global de eventos adversos nos pacientes tratados com placebo foi similar à da linagliptina 5 mg (63,4% versus 59,1%).

A descontinuação da terapia devido a efeitos adversos foi mais elevada nos pacientes que receberam placebo, em comparação àqueles que receberam linagliptina 5 mg (4,3% versus 3,4%).

Devido ao impacto da terapia de base sobre eventos adversos (por exemplo, sobre hipoglicemia), os eventos adversos foram analisados com base nos respectivos regimes de tratamento (monoterapia, associada à metformina, associada à tiazolidinediona (agente PPAR γ), associada à sulfonilureia, associada à metformina mais sulfonilureia, associada à insulina (com ou sem metformina) e associada à metformina mais inibidores de SGLT-2).

Os estudos controlados por placebo incluíram 28 estudos, nos quais a linagliptina foi administrada como:

- Monoterapia com duração de curto prazo de até 4 semanas;
- Monoterapia com duração \geq 12 semanas;
- Associação à metformina;
- Terapia inicial em associação a pioglitazona;
- Associação à sulfonilureia;
- Associação à metformina + sulfonilureia;
- Associação à insulina (com ou sem metformina);
- Associação à metformina e empagliflozina.

O evento adverso mais frequentemente relatado foi hipoglicemia, observada sob a combinação tripla linagliptina mais metformina mais sulfonilureia: 22,9% vs. 14,8% (placebo).

Os episódios de hipoglicemia nos estudos controlados por placebo (10,9%; N=471) foram leves (80%; N=384), moderados (16,6%; N=78) ou graves (1,9%; N=9).

As reações adversas relatadas em pacientes que receberam 5 mg de linagliptina em estudos duplo-cegos como monoterapia, como terapia inicial em combinação e como associação terapêutica em estudos clínicos e reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela a seguir.

Resumo tabulado das reações adversas

Tabela 4. Reações adversas relatadas 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.

Frequência	Reações adversas
------------	------------------

Reações muito comuns ($\geq 1/10$)	Hipoglicemia (quando usada em combinação com metformina e sulfonilureia)
Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Lipase aumentada ² Aumento de peso (quando usada em combinação com pioglitazona)
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Nasofaringite Hipersensibilidade Tosse Pancreatite Constipação (quando usada em combinação com insulina) Rash ¹ Amilase aumentada ⁴
Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Angioedema ¹ Urticaria ¹ Ulceração da boca ¹ Penfigoide bolhoso ^{1, 3}
Reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)	Hipertrigliceridemia (quando usada em combinação com sulfonilureia) Hiperlipidemia (quando usada em combinação com pioglitazona)

1 reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização.

2 com base no aumento da lipase >3 vezes o limite superior normal observado em estudos clínicos.

3 vide também o estudo (CARMELINA) de segurança cardiovascular e renal da linagliptina.

4 no estudo CAROLINA comparando linagliptina com comparador ativo glimepirida (ver seção Resultados de Eficácia), a análise laboratorial da amilase mostrou aumento de até > 3 vezes o limite superior normal em 0,99% dos pacientes tratados com linagliptina e em 0,54% dos pacientes tratados com glimepirida.

Estudo (CARMELINA) de segurança cardiovascular e renal da linagliptina

O estudo CARMELINA avaliou a segurança cardiovascular e renal da linagliptina *versus* placebo em pacientes com diabetes tipo 2 com risco cardiovascular aumentado evidenciado por um histórico estabelecido macrovascular ou de doença renal (vide seção “Resultados de Eficácia”). O estudo incluiu 3.494 pacientes tratados com linagliptina (5 mg) e 3.485 pacientes tratados com placebo. Ambos os tratamentos foram adicionados à terapia padrão visando padrões regionais para HbA1c e fatores de risco cardiovascular. No período basal, 57% dos pacientes foram tratados com insulina, 54% com metformina, e 32% com sulfonilureia. A incidência global de eventos adversos e de eventos adversos graves em pacientes recebendo linagliptina foi similar à em pacientes recebendo placebo. Dados de segurança deste estudo estão de acordo com o perfil de segurança da linagliptina conhecido previamente.

Na população tratada, eventos de hipoglicemia grave (requerendo assistência) foram relatados em 3,0% dos pacientes com linagliptina e em 3,1% com placebo. Entre os pacientes que estavam utilizando sulfonilureia no período basal, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,0% em pacientes tratados com linagliptina e 1,7% em pacientes tratados com placebo. Entre os pacientes que estavam utilizando insulina no período basal, a incidência de hipoglicemia grave foi 4,4% nos pacientes tratados com linagliptina e 4,9% nos pacientes tratados com placebo.

No período de observação total do estudo a pancreatite aguda adjudicada foi relatada em 0,3% dos pacientes tratados com linagliptina e em 0,1% dos pacientes tratados com placebo.

No estudo CARMELINA, penfigoide bolhoso foi relatado em 0,2% dos pacientes tratados com linagliptina e em nenhum dos pacientes tratados com placebo.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: durante os estudos clínicos controlados 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.

Tratamento: na eventualidade de uma superdose, é recomendado empregar medidas usuais de suporte como remover o material não absorvido do trato gastrintestinal, empregar monitorização clínica e a instituição de terapia de suporte, se necessário.

TRAYENTA PROFISSIONAL



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

Registro: 1.0367.0167

Importado e Registrado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes - São Paulo - SP - CEP 04794-000
CNPJ: 60.831.658/0001-77

SAC 0800 7016633

Produzido por:

West-Ward Columbus Inc.
Columbus, Estados Unidos da América
Ou
Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.
Cidade do México - México

Venda sob prescrição



11-7319108 / C25-01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
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.	VPS	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.	VPS	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	1150404/14-8	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	23/12/2014	Resultados de Eficácia. Reações Adversas. Dizeres Legais: importado e embalado.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
24/03/2015	0256451/15-3	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	18/11/2011	083894/11-2	10218 MEDICAMENTO NOVO-Ampliação do Prazo de Validade	09/03/2015	Cuidados de armazenamento do medicamento.	VPS	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	Reações Adversas.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
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	Reações Adversas.	VPS	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	Reações Adversas.	VPS	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	573750/16-3	11005 - RDC 73/2016 - NOVO-Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	07/12/2016	Advertências e Precauções. Reações Adversas. Dizeres Legais.	VPS	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

23/01/2017	0118593/17-4	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	28/02/2014	162796/14-1	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	26/12/2016	Indicações. Advertências e Precauções. Posologia e Modo de usar. Reações adversas.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
23/01/2017	2310952/17-1	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	04/10/2013	843221/13-0	10278 - Alteração de Texto de Bula	02/01/2017	Reações adversas.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
10/10/2018	0987461/18-5	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	01/04/2016	454522/16-5	1449 - MEDICAMENTO NOVO-Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	17/09/2018	Indicações. Resultados de Eficácia.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM 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	Reações Adversas: VigiMed. Dizeres legais: Responsável técnico.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 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	03/06/2019	Reações Adversas.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
23/12/2020	4555141/20-3	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/02/2019	0117955/19-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	03/12/2020	Resultados de Eficácia. Advertências e Precauções. Reações Adversas.	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
15/12/2021	6988438/21-1	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	15/12/2021	6988438/21-1	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	15/12/2021	Resultados de Eficácia. Reações Adversas	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
10/02/2023	0141611/23-5	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	10/02/2023	---	10451-MEDICAMENTO NOVO-Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	10/02/2023	Dizeres legias	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
20/12/2024	1744325/24-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/12/2024	1744325/24-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/12/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres Legais	VPS	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

13/05/2025	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/05/2025	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/05/2025	Dizeres Legais	VPS	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
------------	-----	--	------------	-----	--	------------	----------------	-----	--



À PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE CAPÃO BONITO/SP
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 035/2025
SISTEMA REGISTRO DE PREÇO - PROCESSO Nº 7700/2025

ANEXO VII- FORMULÁRIO DE DADOS CADASTRAIS

RAZÃO SOCIAL: WA COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA			
CNPJ: 43.232.006/0001-05		INSCRIÇÃO ESTADUAL: 438.558.396.111	
ENDERECO: RUA MAJOR ELIZARIO DE CAMARGO BARBOSA, 133			
BAIRRO: VILA HIPICA PAULISTA		CIDADE: MARÍLIA	UF: SÃO PAULO
DDD: 14	TELEFONE: 3367-3864	FAX: 3367 - 3865	CEP: 17.520-440
ENDERECO ELETRÔNICO: wavendasmarilia@gmail.com			
Responsável pela assinatura do contrato com o município			
NOME: ALUÍSIO DA SILVA LAMIM			
RG: 29.124.606-0		ÓRGÃO EXPEDIDOR: S.P	CPF Nº 221.038.748-54
ESTADO CIVIL: CASADO		PROFISSÃO: EMPRESÁRIO	
END. RESIDENCIAL COMPLETO: RUA MARIA NUNES DA SILVA, 163			
BAIRRO: JARDIM CAVALARI			
CIDADE: MARÍLIA		UF: SÃO PAULO	CEP: 17.520-130
QUALIFICAÇÃO (X) SÓCIO: PROPRIETÁRIO			
DADOS BANCÁRIOS DA EMPRESA (PARA CREDITO EM CONTA CORRENTE.)			
BANCO: BANCO DO BRASIL/A			
AGÊNCIA: 7652-X			
NUMERO DA CONTA: CONTA CORRENTE Nº 701-3			

ALUISIO DA
SILVA
LAMIN:2210
3874854

Assinado de forma digital por
ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
DN: c=BR, o=ICP-Brasil, ou=AC
SOLUTI Multipla v5,
ou=29773922000113,
ou=Videoconferencia,
ou=Certificado PF A1, cn=ALUISIO
DA SILVA LAMIN:22103874854
Dados: 2025.07.29 11:52:00 -03'00'

WA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA EPP
CNPJ: 43.232.006/0001-05 - Inscrição Estadual: 438.558.396.111.
Rua Major Elízario de Camargo Barbosa, 133 - Marília SP - e-mail: wavendasmarilia@gmail.com



À PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE CAPÃO BONITO/SP

**PREGÃO ELETRÔNICO Nº 035/2025
SISTEMA REGISTRO DE PREÇO - PROCESSO Nº 7700/2025**

ANEXO V – DECLARAÇÃO DE PLENO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE HABILITAÇÃO

PELO PRESENTE INSTRUMENTO, A EMPRESA WA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA – EPP, inscrita no CNPJ nº 43.232.006/0001-05 e inscrição estadual n. 438.558.396.111, situada a rua major Eliziário de Camargo Barbosa, 133 Jardim Vila Hípica Paulista, no município de Marília SP, neste ato representada pelo seu sócio proprietário, o Sr. Aluísio da Silva Lamin, portador do RG nº. 29.124.606-0 e CPF nº. 221.038.758-54, residente e domiciliado a rua Maria Nunes da Silva, 163, Jardim Cavalari, no município de Marília-SP, no uso de suas atribuições legais, Por intermédio de seu representante legal, infra-assinado, para cumprimento do **previsto no inciso I do artigo 63º da Lei nº 14.133/2021**, DECLARA expressamente que cumpre plenamente os requisitos de habilitação exigidos para participação na **Pregão Eletrônico nº 035/2025**.

Marília, 29 de Julho de 2025

**ALUISIO
DA SILVA
LAMIN:221
03874854**

Assinado de forma digital por
ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
DN: c=BR, o=ICP-Brasil, ou=AC
SOLUTI Multipla v5,
ou=29773922000113,
ou=Videoconferencia,
ou=Certificado PF A1,
cn=ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
Dados: 2025.07.29 11:04:28
-03'00'

Aluísio da Silva Lamin
RG: 29.124.606-0
CPF: 221.038.748-54
Sócio proprietário



À PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE CAPÃO BONITO/SP

**PREGÃO ELETRÔNICO Nº 035/2025
SISTEMA REGISTRO DE PREÇO - PROCESSO Nº 7700/2025**

ANEXO VI – DECLARAÇÃO CONJUNTA - “HABILITAÇÃO”

PELO PRESENTE INSTRUMENTO, A EMPRESA WA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA – EPP, inscrita no CNPJ nº 43.232.006/0001-05 e inscrição estadual n. 438.558.396.111, situada a rua major Eliziário de Camargo Barbosa, 133 Jardim Vila Hípica Paulista, no município de Marília SP, neste ato representada pelo seu sócio proprietário, o Sr. Aluísio da Silva Lamin, portador do RG nº. 29.124.606-0 e CPF nº. 221.038.758-54, residente e domiciliado a rua Maria Nunes da Silva, 163, Jardim Cavalari, no município de Marília-SP, no uso de suas atribuições legais,
DECLARO, sob as penas da Lei, que a empresa W.A COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA E CNPJ 43.232.006/0001-05 interessado em participar do **Pregão Eletrônico nº035/2025**:

- a). Está em situação regular perante o Ministério do Trabalho e Previdência no que se refere a observância do disposto no inciso XXXIII do artigo 7º da Constituição Federal, no tocante a observância quanto à proibição de trabalho noturno, perigoso ou insalubre a menores de dezoito e de qualquer trabalho a menores de dezesseis anos, salvo na condição de aprendiz, a partir de quatorze anos
- b). Não se enquadra em nenhuma das vedações de participação na licitação.
- c). Atende às normas de saúde e segurança do trabalho, nos termos do parágrafo único do artigo 117 da Constituição Estadual.
- d). Na qualidade de proponente do procedimento licitatório supra, instaurado pelo Município de Capão Bonito/SP, não possui em seu quadro societário Servidor Público municipal da ativa.
- e). Que os serviços são prestados por empresas que comprovam cumprimento de reserva de cargos prevista em lei para pessoa com deficiência ou para reabilitado da Previdência Social e que atendem às regras de acessibilidade previstas na legislação, conforme disposto no art. 63, IV da Lei nº 14.133, de 01 de abril de 2021.
- f). Que não possui, em sua cadeia produtiva, empregados executando trabalho degradante ou forçado, observando o disposto nos incisos III e IV do art. 1º e no inciso III do art. 5º da Constituição Federal

**ALUISIO
DA SILVA
LAMIN:221
03874854**

Assinado de forma digital por
ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
DN: c=BR, o=ICP-Brasil, ou=AC
SOLUTI Multipla v5,
ou=29773922000113,
ou=Videoconferencia,
ou=Certificado PF A1, cn=ALUISIO
DA SILVA LAMIN:22103874854
Dados: 2025.07.29 11:11:20 -03'00'

Marília, 29 de Julho de 2025

Aluísio da Silva Lamin
RG: 29.124.606-0
CPF: 221.038.748-54
Sócio proprietário



À PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE CAPÃO BONITO/SP

**PREGÃO ELETRÔNICO Nº 035/2025
SISTEMA REGISTRO DE PREÇO - PROCESSO Nº 7700/2025**

ANEXO III – DECLARAÇÃO DE PROPOSTA ECONÔMICA

PELO PRESENTE INSTRUMENTO, A EMPRESA WA COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA – EPP, inscrita no CNPJ nº 43.232.006/0001-05 e inscrição estadual n. 438.558.396.111, situada a rua major Eliziário de Camargo Barbosa, 133 Jardim Vila Hípica Paulista, no município de Marília SP, neste ato representada pelo seu sócio proprietário, o Sr. Aluísio da Silva Lamin, portador do RG nº. 29.124.606-0 e CPF nº. 221.038.758-54, residente e domiciliado a rua Maria Nunes da Silva, 163, Jardim Cavalari, no município de Marília-SP, no uso de suas atribuições legais, DECLARA para fins de participação no **Pregão Eletrônico Nº 035/2025**, que sua proposta comercial comprehende a integralidade dos custos para atendimento dos direitos trabalhistas assegurados na Constituição Federal, nas leis trabalhistas, nas normas infra legais, nas convenções coletivas de trabalho e nos termos de ajustamento de conduta vigentes na data de entrega das propostas, conforme disposto no § 1º art. 63º da Lei nº 14.133, de 1 de abril de 2021

Marília, 29 de Julho de 2025

**ALUISIO
DA SILVA
LAMIN:221
03874854**

Assinado de forma digital
por ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
DN: c=BR, o=ICP-Brasil,
ou=AC SOLUTI Multipla v5,
ou=29773922000113,
ou=Videoconferencia,
ou=Certificado PF A1,
cn=ALUISIO DA SILVA
LAMIN:22103874854
Dados: 2025.07.29 10:59:36
-03'00'

Aluísio da Silva Lamin
RG: 29.124.606-0
CPF: 221.038.748-54
Sócio proprietário